



FRIEDRICH-SCHILLER-  
UNIVERSITÄT  
JENA

# Zentrale und periphere Phänomene nach Amputation und Makroreplantation

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor philosophiae (Dr. phil.)

vorgelegt dem Rat der  
Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Dipl.-Psych. Kathrin Blume  
geboren am 02.09.1984 in Hof/Saale

Jena, im September 2018

Gutachter:

1. Prof. Dr. Thomas Weiß, FSU Jena
2. Prof. Dr. Winfried Meißner, Uniklinikum Jena
3. Prof. Dr. Gyula Kovács, FSU Jena

---

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Januar 2019

## PUBLIKATIONEN

---

Die vorliegende Dissertationsschrift basiert auf folgenden Publikationen:

- 1 Blume KR, Racz J, Franz M, Dietrich C, Puta C, Friedel R, Hofmann GO, Miltner WHR, & Weiss T (2018). Quantitative sensory testing after macroreplantation: evidence for a specific somatosensory profile. *Pain*, 159(7), 1289–1296.
- 2 Blume KR, Dietrich C, Huonker R, Götz T, Sens E, Friedel R, Hofmann GO, Miltner WHR, Weiss T (2014). Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain*; 137(3), 757–769. doi: 10.1093/brain/awt366.
- 3 Blume KR, Dietrich C, Hofmann GO, Miltner WHR, & Weiss T (2018). Persistierende Schmerzen und kortikale Reorganisation nach Makroreplantationen der oberen Extremität. *Der Schmerz*, 32(3), 207–210.
- 4 Dietrich C\*, Blume KR\*, Franz M, Huonker R, Carl M, Preißler S, Hofmann GO, Miltner WHR, & Weiss T. (2017). Dermatomal Organization of SI Leg Representation in Humans: Revising the Somatosensory Homunculus. *Cerebral Cortex*, 27(9), 4564–4569. doi: 10.1093/cercor/bhx007.

## DANKSAGUNG

---

Ohne die Zusammenarbeit und den Austausch mit meinen Kollegen und ohne die Unterstützung durch meine Familie wäre diese Arbeit nicht entstanden. Für die vielfältige Hilfe, die ich während der Arbeit an meiner Dissertation erfahren durfte, möchte ich mich an dieser Stelle von Herzen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Thomas Weiß, dessen Tür für Fragen immer offenstand, für die hervorragende Betreuung, die wertvollen Ratschläge und grandiosen Ideen, die meine Arbeit sehr bereichert haben.

Prof. Miltner danke ich für die Bereitstellung der wissenschaftlichen Infrastruktur sowie für die kritische Reflexion meiner Arbeiten und die konstruktiven Rückmeldungen, die eine große Unterstützung bei der Erstellung der Manuskripte waren.

Weiterhin danke ich allen Studienteilnehmern, ohne die keines meiner Manuskripte entstanden wäre und die teilweise lange Fahrten auf sich genommen haben, um diese Arbeit zu unterstützen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Caroline Dietrich bedanken, von der ich im wissenschaftlichen Austausch viel lernen konnte, die mich mit Ihrer Freude an der Wissenschaft stets motiviert hat und die mit ihren Ideen und Anregungen sowohl für die Manuskripte als auch für die Dissertationsschrift eine große Bereicherung war.

Ein ebenso herzlicher Dank gilt Marcel Franz für seine Hilfe beim Verbessern des Layouts meiner Arbeiten, für die fachlichen Diskussionen und die wertvollen inhaltlichen Anregungen zu meinen Arbeiten.

Ich danke Juliane Racz für die Bereitstellung der Daten von Studie I.

Dem Team des Biomagnetischen Zentrums des Universitätsklinikums Jena danke ich herzlich für die angenehme Arbeitsatmosphäre sowie die technische und methodische Unterstützung.

Außerdem danke ich meiner Kollegin und Freundin Luise Eichelkraut, die mir oft einen anderen Blickwinkel auf meine Arbeit ermöglichte und mir darüber hinaus meine Pausen verschönerte.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meiner Familie, die mir über einen langen Zeitraum den Rücken freigehalten haben und mir in jeglicher Hinsicht eine große Stütze waren.



## INHALTSVERZEICHNIS

---

TEIL I	THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....	1
1	Einleitung.....	2
2	Theoretische Grundlagen und Ableitung der Studienziele.....	6
2.1	Neuronale Verarbeitung somatosensorischer Information .....	6
2.2	Organisation und plastizität des primären somatosensorischen Kortex .....	11
TEIL II	EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN .....	17
3	Zusammenfassende Diskussion der Studien .....	18
3.1	Allgemeine Zusammenfassung der Ergebnisse .....	18
3.2	Periphere Veränderungen nach Makroreplantation .....	19
3.3	Zentrale Veränderungen nach Makroreplantation .....	25
3.4	Präzisierung des sensorischen Homunkulus.....	34
4	Fazit, Limitationen und Ausblick .....	39
5	Zusammenfassung.....	46
6	Summary .....	49
ANLAGEN	.....	52
A	Publikation I.....	55
B	Publikation II.....	67
C	Publikation III .....	92
D	Publikation IV .....	97
Gesamtliteraturverzeichnis .....		110
Abkürzungsverzeichnis.....		126
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....		127
Eigenanteilserklärung.....		128

## Teil I

### THEORETISCHE GRUNDLAGEN

## 1 EINLEITUNG

---

Ein Großteil der Amputationsverletzungen der oberen Extremität sind traumatisch bedingt und betreffen junge, ansonsten gesunde Erwachsene, vorwiegend Männer im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (Hierner & Berger, 2005; Hirche & Germann, 2010; Mardian et al., 2014; Mattiassich et al., 2017; Tintle, Baechler, Nanos, Forsberg, & Potter, 2010). Im Jahr 2017 wurden in Deutschland 55.766 Schwerbehinderte mit einem Verlust oder Teilverlust einer Extremität durch das Statistische Bundesamt registriert. Traumatische Amputationen, die mit einer Stumpfbildung versorgt werden, führen nicht nur zum Verlust der körperlichen Integrität (Graham, Adkins, Tsai, Firrell, & Breidenbach, 1998; Hierner & Berger, 2005), sondern gehen häufig langfristig mit multiplen Beeinträchtigung, wie sensomotorischem Funktionsverlust, der Bildung schmerzhafter Neurome (Cavadas, Landin, Ibanez, Roger, & Nthumba, 2009; Corner, 1918; Devor, 1997; Nystrom & Hagbarth, 1981), Stumpf- und Phantomschmerzen (Ephraim, Wegener, MacKenzie, Dillingham, & Pezzin, 2005; Kooijman, Dijkstra, Geertzen, Elzinga, & van der Schans, 2000; Weiss, Miltner, Adler, Bruckner, & Taub, 1999; Weiss et al., 1998) sowie Angst oder Depressionen (Darnall et al., 2005; Desmond, 2007; Fuchs, Flor, & Bekrater-Bodmann, 2018) einher. In einigen Fällen ist es nach einer traumatischen Amputation möglich, das abgetrennte Körperteil zu replantieren (Abb. 1). Unter einer Replantation versteht man das „rekonstruktiv-chirurgische Wiederansetzen eines vollständig abgetrennten Körperteils als Wiedereinpflanzung zur Wiedereinheilung“ (Hirche & Germann, 2010). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes erlitten 2015 in Deutschland 5180 Personen eine traumatische Amputation der oberen Extremität. Im gleichen Jahr konnten 623 Replantationen an der oberen Extremität durchgeführt werden.

Erfolgt die Replantation proximal des Radiokarpalgelenks, spricht man von einer Makroreplantation der oberen Extremität. Nach den ersten erfolgreichen Replantationen in den 1960er Jahren (Malt & McKhann, 1964), die durch die Entwicklung mikrochirurgischer Verfahren möglich wurden, bestand das Hauptziel der Replantationsforschung in der Verbesserung der Operationstechniken. Zunehmend hohe Überlebensraten des Replantats von 76–100 % führten

zu einer kritischeren Betrachtung des funktionellen Ergebnisses von Replantationen (Busch, Gohritz, & Vogt, 2008; Hirche & Germann, 2010). Im Zuge dieser Entwicklung entstanden die Chen-Kriterien, nach denen eine funktionelle Extremität dann vorliegt, wenn eine Wiederaufnahme des Berufs möglich ist und die replantierte Extremität beweglich und sensibel ist sowie über Muskelkraft verfügt (Chen, Meyer, Kleinert, & Beasley, 1981). Nach heutigen Kriterien gilt eine Replantation als erfolgreich, wenn (a) ein gutes funktionelles Ergebnis vorliegt, das einer Prothese mindestens gleichwertig ist, (b) keine oder geringe Schmerzen im Replantationsbereich bestehen, (c) das ästhetische Ergebnis befriedigend ist und (d) die Dauer der sozialen und beruflichen Wiedereingliederung akzeptabel ist (Berger, Hierner, Becker, Rieck, & Lassner, 1997; Hirche & Germann, 2010).

**A****B**

**Abbildung 1.** Totale Makroamputation (A) mit erfolgreicher nachfolgender Replantation (B) der linken Hand am Beispiel eines Probanden der Studien 13 (Quelle: Archiv der Klinik für Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Uniklinikum Jena).

Es zeigte sich, dass das funktionelle Ergebnis von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Dabei spielen das Alter des Patienten, die Amputationshöhe, wobei die Prognose umso günstiger ist, je distaler die Verletzung erfolgte (Mattiassich et al., 2017), und die Art (glatte Schnittverletzung vs. Quetschverletzung) sowie das Ausmaß der Verletzung (totale vs. subtotale Amputation; Battiston, Tos, Clemente, & Pontini, 2007; Berger et al., 1997) eine große Rolle. Die Feinmotorik erreicht zwar in den meisten Fällen das Ausgangsniveau nicht wieder, dennoch ist es möglich, dass die Funktionalität eines replantierten Armes die eines Prothesenarmes übersteigt (Graham et al., 1998; Hierner & Berger, 2005). Eine Voraussetzung für ein funktionales Replantat ist die Wiederherstellung des sensorischen Inputs (Pederson, 2001). Sensorische Defizite sind in vielen Fällen die Ursache dafür, dass der alltägliche Gebrauch einer replantierten Hand eingeschränkt ist.

Während Einigkeit darüber besteht, dass Makroreplantationen im Bereich der oberen Extremität wann immer möglich, angestrebt werden sollten, sind Makroamputationen im Bereich der unteren Extremität umstritten (Helfet, Howey, Sanders, & Johansen, 1990; Hierner, Berger, & Frederix, 2007; Johansen, Daines, Howey, Helfet, & Hansen, 1990). Hohe Komplikationsraten, lange Krankenhausaufenthalte sowie Rehabilitationsdauer und damit verbundene hohe Kosten und lang andauernder Verdienstausschlag ließen angesichts zahlreicher Fälle nötiger Reamputationen die Stumpfbildung als günstigere Alternative erscheinen (Cavadas, Landin, Ibanez, Roger, & Nthumba, 2009; Germann, 2003). Mit der Einführung eines Algorithmus, der anhand objektiver Kriterien die Entscheidung unterstützt, ob eine Replantation im Einzelfall angezeigt ist, sanken die Beinreplantationsraten stark (Hierner et al., 2007; Mardian et al., 2014). Zugleich zeigte sich, dass eine Replantation im Bereich der unteren Extremität unter bestimmten Voraussetzungen lohnenswert ist und zu einem funktionellen Ergebnis führen kann, das dem von Prothesen überlegen ist (Daigeler, Fansa, & Schneider, 2003; Fufa, Lin, Lin, Hsu, & Lin, 2014; Hierner et al., 2007; Mardian et al., 2014).

Die bisherige Forschung zu Replantationen erfolgte weitgehend aus chirurgischer Perspektive, wobei der Fokus auf Indikationen für eine Replantation, dem operativen Vorgehen und dem postoperativen Management lag (Battiston, Tos, Clemente, & Pontini, 2007; Busch, Gohritz, & Vogt, 2008; Hierner & Berger, 2005; Hirche & Germann, 2010; Sabapathy,

Venkatramani, Bharathi, & Bhardwaj, 2011). Zudem untersuchten einige Studien das funktionelle Ergebnis von Replantationen, wobei sowohl die Rückkehr der Somatosensation als auch die Wiederherstellung der Motorik betrachtet wurde. Die vorliegenden Studien zur Somatosensation nach Replantationen berücksichtigten dabei jeweils nur einige sensorische Submodalitäten (Marques et al., 2013; Sugun et al., 2009; Wiberg et al., 2003) und ermöglichten keine umfassende Einschätzung der somatosensorischen Funktion replantierter Extremitäten. Die motorische Funktion wurde großteilig über Fragebögen zur erlebten Beeinträchtigung von Replantationspatienten im alltäglichen Leben erhoben (Mahajan & Mittal, 2013; Mattiassich et al., 2017; Pet et al., 2016; Sugun et al., 2009). Objektive und systematische Untersuchungen der motorischen Funktionswiederherstellen sind hingegen selten (Kamarul et al., 2018). Auffallend ist, dass Fortschritte in der Mikro- und Neurochirurgie zwar technisch zu exakteren Operationsergebnissen beitragen, wohingegen sich das langfristige sensomotorische Ergebnis nicht in gleichem Maße verbessert hat (Meyer, 2003; Yueh, Bar-Meir, Liao, & Lee, 2011). Die vorliegenden Studien sollen dazu beitragen, mögliche Erklärungsansätze dafür zu finden, weshalb das funktionelle Ergebnis häufig nicht zufriedenstellend ist. Dazu wurde zum einen eine umfassende Untersuchung sämtlicher somatosensorischer Submodalitäten an replantierten Händen durchgeführt, da die Somatosensation wie beschrieben eine notwendige Voraussetzung für die Funktionalität der replantierten Extremität ist (Pederson, 2001). Zum anderen wurde überprüft, ob sich die immensen Veränderungen in der Körperperipherie durch Amputation, Replantation und Reinnervation ebenfalls in funktionellen kortikalen Veränderungen widerspiegeln.

Im Folgenden wird zunächst die Weiterleitung von sensorischen Informationen aus der Peripherie in den primären somatosensorischen Kortex (SI) beschrieben, bevor die Organisation dieser Kortexregion sowie deren Plastizität dargestellt wird. Anhand dieser theoretischen Ausführungen werden die Ziele der vorliegenden Studien konkretisiert.

## 2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN UND ABLEITUNG DER STUDIENZIELE

---

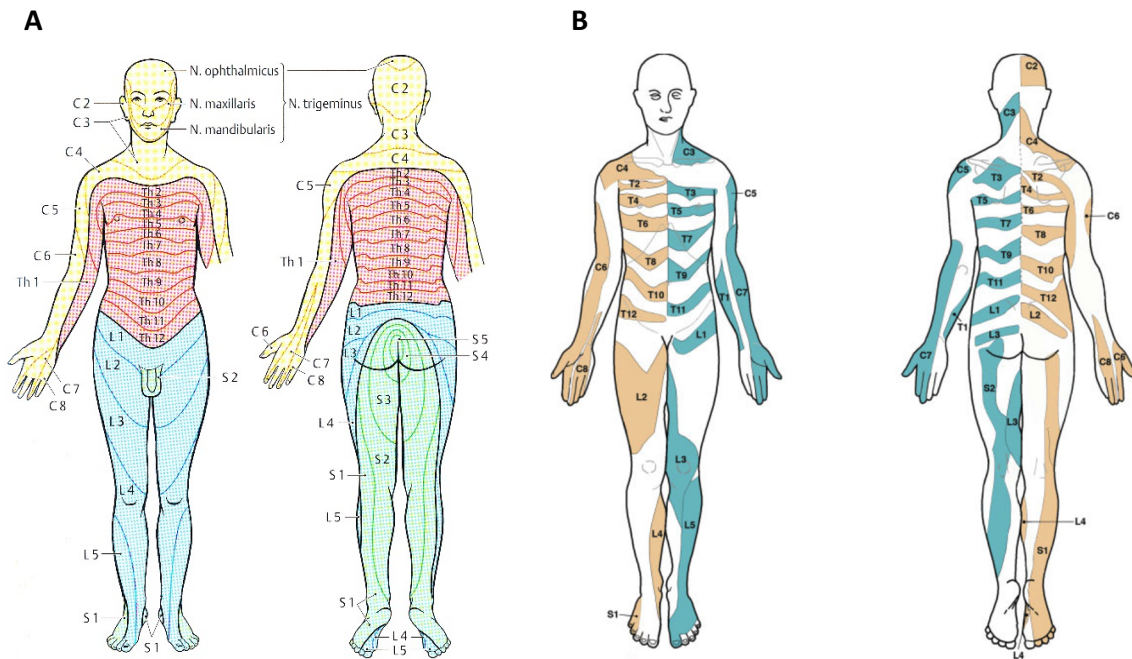
### 2.1 NEURONALE VERARBEITUNG SOMATOSENSORISCHER INFORMATION

Reize aus der Umwelt werden über Rezeptoren in der Haut aufgenommen, wobei verschiedene Rezeptortypen (Mechano-, Thermo-, Chemo- sowie Nozizeptoren) selektiv auf bestimmte Umweltreize ansprechen. Die Weiterleitung der sensorischen Information zum zentralen Nervensystem erfolgt in Abhängigkeit vom Rezeptortyp über verschiedene Fasertypen, die sich in ihrer Myelinisierung und daraus resultierend in ihrer Leitungsgeschwindigkeit unterscheiden (Birbaumer & Schmidt, 2010). Ein Überblick über die verschiedenen Fasertypen findet sich in Tabelle 1.

**Tabelle 1.** Die primär afferenten Nervenfasern des somatosensorischen Systems (nach Bear, Connors & Paradiso, 2009).

Fasertyp	Rezeptortypen	Durchmesser	Mittlere Leitungsgeschwindigkeit
A $\alpha$	Propriozeptoren der Skelettmuskeln	13–20 $\mu\text{m}$	80–120 m/s
A $\beta$	Mechanorezeptoren der Haut	6–12 $\mu\text{m}$	35–75 m/s
A $\delta$	Nozizeptoren, Thermorezeptoren	1–5 $\mu\text{m}$	5–30 m/s
C	Thermorezeptoren, Nozizeptoren	0.2–1.5 $\mu\text{m}$	0.5–2.0 m/s

Das Signal wird zunächst an das Rückenmark (RM) weitergeleitet, das sich aus 31 paarweise angeordneten dorsalen und ventralen Nervenwurzeln zusammensetzt. Diese 31 Rückenmarkssegmente werden in vier Gruppen unterteilt, die jeweils nach den benachbarten Wirbelknochen und dem Ausgangspunkt der entsprechenden Spinalnerven benannt sind (Abb. 2). Die Spinalnerven, die sich aus Axonen der dorsalen und ventralen Wurzeln zusammensetzen, versorgen entsprechend der 31 Rückenmarkssegmente streifenförmig verlaufende Hautbereiche, die man als Dermatome bezeichnet (Bear, Connors, & Paradiso, 2012; Kahle & Frotscher, 2009). Diese werden ebenfalls nach den Segmenten der Wirbelsäule benannt, durch die die Nervenfasern, über die sie versorgt werden, in das RM ein- bzw. austreten. Dermatome sind nicht klar voneinander abzugrenzen, sondern überlappen.



**Abbildung 2.** **A** Dermatome nach Kahle und Frotscher (2009). gelb: Zervikalsegmente C 1–8. Der erste Spinalnerv C1 ist rein motorisch; ihm ist kein Dermatome zugeordnet (Bear et al., 2012). Rot: Thorakalsegmente Th 1–12, blau: Lumbalsegmente L 1–5, grün: Sakralsegmente S 1–5. **B** Evidenzbasierte Dermatomkarte nach Lee (2008): In der Mitte der farbigen Bereiche ist kaum Überlappung von Dermatomen zu erwarten, weiß gekennzeichnet sind Bereiche, in denen ein hoher Grad an Überlappung wahrscheinlich ist.

Die Weiterleitung sensorischer Information erfolgt über spinale Neurone im dorsalen Teil des RM (Hinterhorn). Von dort verlaufen die Afferenzen auf zwei verschiedene aufsteigende Bahnen: Informationen über Berührung oder Vibration werden über den ipsilateral verlaufenden Hinterstrang weitergeleitet, temperatur- oder schmerzassoziierte Information dagegen über den kontralateral verlaufenden Vorderseitenstrang. Die myelinisierten Afferenzen, die im Hinterstrang verlaufen, stammen aus Mechanorezeptoren in Haut, Muskeln, Sehnen und Gelenken des Rumpfes und der Extremitäten. Sie gelangen über die Hinterstrangbahn zu den Hinterstrangkernen, die sich an der Nahtstelle zwischen RM und Medulla oblongata befinden. Die Axone kreuzen an dieser Stelle auf die andere Körperseite, so dass infolgedessen Informationen über Sinnesempfindungen der jeweils anderen Körperseite verarbeitet werden. Von der Medulla aus werden die neuronalen Informationen im Lemniscus medialis über Medulla, Pons und Mittelhirn zum Thalamus transportiert (Bear et al., 2012; Makin & Bensmaia, 2017).



Die spinalen Hinterhornneurone des Vorderseitenstranges enthalten dagegen periphere Afferenzen, die vor allem aus Thermorezeptoren und Nozizeptoren von Haut, Muskeln, Sehnen, Gelenken und Eingeweiden stammen. Die Zielgebiete des Vorderseitenstrangs liegen in der *Formatio reticularis* im Hirnstamm und ebenfalls im Thalamus (Zimmermann, 2013). Im Thalamus werden die Axone synaptisch auf Neuronen des *Nucleus ventralis posterior*, einem der Thalamuskern, verschaltet. Nach dieser synaptischen Verschaltung gelangen die Informationen zu spezifischen Regionen des SI (Bear et al., 2012).

Die neuronale Verarbeitung noxischer Reize verläuft ähnlich wie die Verarbeitung nicht schmerzhafter somatosensorischer Information: Noxische Reize werden über großteilig polymodale Nozizeptoren in der Haut aufgenommen und über C- oder A $\delta$ -Fasern über das Rückenmark zum Gehirn weitergeleitet. Anders als somatosensorische Information erfolgt die Verarbeitung schmerzhafter Stimuli über ein ganzes Netzwerk aus kortikalen und subkortikalen Strukturen, denen jeweils verschiedene Aspekte der Schmerzverarbeitung zugeschrieben wird (SI, sekundärer somatosensorischer Kortex, insulärer Kortex, anteriorer cingulärer Kortex, Präfrontalkortex; eine Übersicht über die an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnareale findet sich bei Magerl & Treede, 2011).

Die eben beschriebene Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung noxischer Reize (Nozizeption) ist dabei abzugrenzen von dem Schmerzerleben, dem nicht zwangsläufig ein schmerzhafter Reiz vorausgeht. Die bewusste Sinneswahrnehmung Schmerz ist vielmehr als eine subjektive Empfindung definiert, die nicht nur sensorische, sondern ebenso affektive und kognitive Komponenten besitzt und von sozialen und kulturellen Einflüssen geprägt ist (Flor, 2011).

Weiterhin sind nozizeptive von neuropathischen Schmerzen abzugrenzen. Nozizeptive Schmerzen entstehen durch Gewebsschädigungen ohne Nervenläsion oder anhaltende entzündliche Prozesse, die eine Aktivierung der Nozizeptoren auslösen, woraufhin die Reizweiterleitung wie oben beschrieben erfolgt. Neuropathische Schmerzen können dagegen bei Verletzungen oder pathologischen Veränderungen von Strukturen des peripheren oder zentralen Nervensystems entstehen (Magerl & Treede, 2011). Zu den neuropathischen Schmerzerkrankungen zählen folglich neben beispielsweise Postherpethischer Neuralgie, Polyneuropathien und dem komplexen

regionalen Schmerzsyndrom auch Phantomschmerzen bei Amputierten (Maier et al., 2010). Obwohl neuropathischer Schmerz immer mit einer Schädigung oder krankhaften Veränderung des somatosensorischen Nervensystems einhergeht, können sich die Pathogenese und die pathophysiologischen Mechanismen selbst bei Patienten mit derselben Ätiologie stark unterscheiden (Baron et al., 2017; Vollert et al., 2017). Typische Symptome sind Veränderungen in der Hautsensibilität, wobei sowohl Hyperalgesie, Allodynie als auch Sensibilitätseibußen auftreten können (Baron, 2006). Neuere Studien deuten darauf hin, dass die Symptomkonstellationen bei einzelnen Patienten Rückschlüsse auf die pathophysiologischen Mechanismen zulassen (Baron et al., 2017).

Nach wiederholter oder intensiver schmerzhafter Stimulation, wie beispielsweise durch Verletzungen, durch die es zu einer anhaltenden Aktivität nozizeptiver C-Fasern kommt, sinken die Schmerzschwellen, indem Veränderungen im zentralen Nervensystem dazu führen, dass auch niederschwellige A $\beta$ -Fasern auf C-Faser-Aktivität erregt werden können (zentrale Sensitivierung). Eine erneute Stimulation löst folglich eine frühzeitigere Schmerzantwort aus (Latremoliere & Woolf, 2009), was zu einer schmerzhaften Empfindung bei leichten Berührungsreizen (Allodynie) und zu verringerten Schmerzschwellen (Hyperalgesie) führt. Diese adaptive Reaktion erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass geschädigtes Gewebe heilen kann, und reduziert die Gefahr einer erneuten Verletzung (Moseley & Flor, 2012). Im Normalfall tritt zentrale Sensitivierung zeitlich begrenzt auf. Bei zeitlich überdauernden Schmerzzuständen kann die Sensitivierung jedoch ihren adaptiven Wert verlieren, chronifizieren und auch ohne peripheren Reiz fortbestehen (Moseley & Flor, 2012). Eine ausführliche Darstellung der Mechanismen, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung von zentraler Sensitivierung beteiligt sind, findet sich bei Latremoliere und Woolf (2009).

Aufgrund der Nervendurchtrennung zählen auch Schmerzen im Replantat zu den neuropathischen Schmerzen. Unmittelbar nach einer Makroreplantation erfolgt aufgrund der Durchtrennung der Nerven zunächst keine Weiterleitung afferenter Information von Hautrezeptoren zum Kortex. Mit fortschreitender Reinnervierung nimmt der afferente Zustrom allmählich zu. Regenerierende Fasern haben zunächst keine Myelinscheide, daher ist die Weiterleitungsgeschwindigkeit reduziert. Im Laufe der Regeneration bilden sich die Myelinscheiden wieder aus

und der Durchmesser der Nervenfasern steigt. Durchmesser, Leitungsgeschwindigkeit sowie Erregbarkeit der Nervenfasern bleiben jedoch auch nach abgeschlossener Regeneration hinter dem Ausgangsniveau zurück (Navarro, Vivo, & Valero-Cabre, 2007), weshalb auch die Somatosensation beeinträchtigt bleibt. Bislang gibt es nur wenige Studien, die die somatosensorische Funktion nach Makroreplantationen untersuchen. Die vorhandenen Studien bestätigen zwar das Vorliegen sensorischer Defizite, jedoch widmen sich diese Studien jeweils einzelner sensorischer Submodalitäten, wie der Zwei-Punkt-Diskriminierung (Marques et al., 2013; Susser, Sprecher, & Yarnitsky, 1999; Wiberg et al., 2003), mechanischer (Marques et al., 2013; Sturm, Oxley, & Van Zant, 2014; Sugun et al., 2009; Wiberg et al., 2003) und thermischer Detektionsschwellen (Marques et al., 2013; Wiberg et al., 2003) oder mechanischer (Marques et al., 2013) und thermischer Schmerzschwellen (Wiberg et al., 2003), erlauben jedoch keine umfassende Bewertung der somatosensorischen Funktion replantierter Extremitäten. Mit der Quantitativ Sensorischen Testung (QST), die durch den Deutschen Forschungsverband Neuropathischer Schmerz zusammengestellt wurde (Rolke, Baron, et al., 2006; Rolke, Magerl, et al., 2006), steht inzwischen ein psychophysisches Testverfahren zur Verfügung, das mittels standardisierter Applikation von thermischen und mechanischen Reizen, nahezu alle somatosensiblen Submodalitäten erfasst. Da für verschiedene Körperregionen alters- und geschlechtsspezifische Referenzdaten vorliegen, können individuell sowohl Defizite der Hautsensibilität als auch sensorische Funktionssteigerungen (Hyperalgesie, Allodynie) erfasst und bewertet werden (Magerl et al., 2010). Bei sensorischen Defiziten können die QST-Ergebnisse Hinweise darauf liefern, welche Nervenfasertypen geschädigt sind (Mucke et al., 2014; Rolke, Magerl, et al., 2006). In Studie 1 der vorliegenden Dissertation wurde dieses standardisierte QST-Verfahren genutzt um im zertifizierten QST-Labor der Universität Jena für Patienten mit Makroreplantation einer oberen Extremität ein umfassendes somatosensorisches Sensibilitätsprofil zu erstellen, das Aussagen über sensorische Positiv- und Negativsymptome aller sensorischer Submodalitäten erlaubt. Im Fokus stehen dabei die Fragen, welche sensorischen Submodalitäten der replantierten und der unversehrten Hand der Patienten von Einschränkungen betroffen sind und ob die Schmerzwahrnehmung verändert ist. Zusätzlich ist von Interesse, ob die somatosensiblen Einschränkungen nach Makroreplantation mit den Einschränkungen bei neuropathischen Schmerzserkrankungen vergleichbar sind oder ob vielmehr ein

individuelles somatosensorisches Funktionsprofil für die Patientengruppe mit Replantationen proximal des Radiokarpalgelenks vorliegt.

## 2.2 ORGANISATION UND PLASTIZITÄT DES PRIMÄREN SOMATOSENSORISCHEN KORTEX

Wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurde, wird sensorische Information, die auf der Haut auftrifft, über das Rückenmark und den Thalamus in den SI weitergeleitet. Der SI liegt im Gyrus postcentralis, der im Parietallappen auf der ersten Windung hinter dem Sulcus centralis lokalisiert ist und aus vier zytoarchitektonisch unterscheidbaren Subarealen besteht. Diese entsprechen den Brodmann-Arealen BA 1, 2, 3a und 3b, die sich beim Menschen als schmale Streifen auf dem Gyrus postcentralis medio-lateral von der Fissura longitudinalis cerebri bis zur Sylvischen Furche ausdehnen (Brodman, 1909, modifiziert von Vogt & Vogt, 1919). Entlang dieser Streifen ist die kontralaterale Körperoberfläche mehrfach repräsentiert. Dabei befinden sich die Repräsentationsareale der Afferenzen der unteren Gliedmaße auf der medialen Oberfläche der Mantelkante und die der Afferenzen aus dem Kopf am lateralen Ende des Gyrus postcentralis, am Rand der Sylvischen Furche (Creutzfeld, 1983). Der SI ist für die Verarbeitung somatosensorischer Sinneseindrücke verantwortlich, wobei seine Subareale unterschiedliche Merkmale der Tast- und propriozeptiven Information repräsentieren. Informationen aus Muskeln und Gelenken projizieren in BA 3a, während BA 3b Informationen aus der Haut erhält, wie sie beispielsweise durch mechanische Stimulation erzeugt werden. Informationen aus diesen beiden Arealen werden in BA 1 und 2 weiterverarbeitet. Dabei werden in BA 1 sensorische Informationen aus der Haut modifiziert, wohingegen in BA 2 Informationen aus Muskeln und Gelenken kombiniert werden. Jedes der Subareale enthält eine vollständige somatosensorische Karte. Die Körperrepräsentation von BA 3b und BA 1 liegen dabei spiegelbildlich aneinander (Creutzfeld, 1983). Die vorherrschende Auffassung, die auch in den aktuellen Lehrbüchern zu finden ist (Birbaumer & Schmidt, 2010; Creutzfeld, 1983), ist, dass Körperareale, die benachbart liegen, auch im SI benachbart repräsentiert sind (Somatotopie). In einigen Bereichen sind dabei Sprünge in der kortikalen Karte zu beobachten, wie etwa im Übergang von der Finger- zur Kopfrepräsentation oder vom Zehen- zum Rumpfareal. Diese Regionen grenzen bereits in den Afferenzen aus den

verschiedenen Hautregionen im Rückenmark und der Medulla oblongata aneinander, so dass davon ausgegangen werden kann, dass sich die Organisation der afferenten Faserbündel im SI widerspiegelt (Creutzfeld, 1983).

Die funktionelle Organisation des SI ist dabei nicht statisch, sondern ändert sich in Reaktion auf verschiedene Umwelteinflüsse. Veränderungen in der funktionellen Organisation können Strukturierung, Form oder Lage einer Kortexregion betreffen und sind durch einen Umstrukturierungsprozess der rezeptiven Felder bestimmt, die Ihren Input aus der Peripherie erhalten. Derartige Umstrukturierungsprozesse werden beispielsweise durch Deafferenzierung angestoßen. Unter Deafferenzierung versteht man die Unterbrechung der Weiterleitung afferenter Informationen aus der Peripherie zum zentralen Nervensystem, wodurch der Input in die entsprechenden Kortexareale ausbleibt oder reduziert ist. Dieses Phänomen kann temporär auftreten, wie beispielsweise durch Anästhesie, oder aber dauerhaft, wie im Falle von Amputationen. Sowohl temporäre (Birbaumer et al., 1997; Weiss, Miltner, Liepert, Meissner, & Taub, 2004) als auch dauerhafte Deafferenzierung (Borsook et al., 1998; Calford & Tweedale, 1988; Florence & Kaas, 1995; Merzenich et al., 1983; Merzenich et al., 1984; Pons et al., 1991; Weiss et al., 1998) führen zu Veränderungen in der funktionellen Organisation des SI (kortikale Reorganisation). In tierexperimentellen Studien zeigte sich erstmals in den 1980er Jahren, dass dasjenige Kortexareal, das bisher das nun deafferenzierte Körperteil repräsentierte, durch die Stimulation des Körperteils aktiviert wird, dessen Repräsentationsareal zum deafferenzierten Areal benachbart liegt (Merzenich et al., 1983; Merzenich et al., 1984). Diese Befunde bestätigten sich in Humanstudien zu kortikalen Veränderungen nach Mikro- und Makroamputationen der oberen Extremität (Elbert et al., 1994; Weiss et al., 1998; Weiss et al., 2000).

Reorganisationsprozesse erfolgen nicht ausschließlich aufgrund eines verminderten Zustroms afferenter Information, sondern ebenfalls in Folge eines erhöhten Inputs durch erhöhte sensorische Stimulation (Elbert et al., 1997). Dies tritt beispielsweise bei Blinden auf, die regelmäßig Braille lesen (Sterr et al., 1998b) oder bei professionellen Musikern (Elbert, Pantev, Wienbruch, Rockstroh, & Taub, 1995; Hashimoto et al., 2004). Während sich Repräsentationsareale nach Deafferenzierung wie beschrieben verkleinern, führt intensives, verhaltensrelevantes Training zu einer Ausdehnung der rezeptiven Felder sowie der zugehörigen kortikalen Repräsentation,

wodurch sich deren Grenzen verschärfen (Elbert et al., 1995; Jenkins, Merzenich, Ochs, Allard, & Guic-Robles, 1990; Sterr et al., 1998a, 1998b; Weiss et al., 2011). Durch die dadurch erzielte feinere Auflösung der rezeptiven Felder steigt die Diskriminationsfähigkeit in der entsprechenden Körperregion (Pleger et al., 2001).

Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass kortikale Reorganisationsprozesse mit verschiedenen Schmerzphänomenen wie chronischem Rückenschmerz (Flor, Braun, Elbert, & Birbaumer, 1997), dem komplex regionalen Schmerzsyndrom (CRPS; Di Pietro et al., 2013; Juottonen et al., 2002; Maihofner, Handwerker, Neundorfer, & Birklein, 2003; Pleger et al., 2006) und Phantomschmerz (Makin, Scholz, et al., 2013; Mogilner et al., 1993; Ramachandran, 1993; Ramachandran, Stewart, & Rogers-Ramachandran, 1992) in Zusammenhang stehen. Hinsichtlich der Phantomschmerzen zeigte sich dabei, dass funktionelle Veränderungen in den somatosensorischen Kortexarealen ebenfalls mit der Schmerzintensität verbunden sind (Birbaumer et al., 1997; Dettmers et al., 2001; Flor et al., 1995; Flor et al., 1998; Foell, Bekrater-Bodmann, Diers, & Flor, 2014; Grusser et al., 2004; Grusser et al., 2001; Kuner & Flor, 2016; Makin, Scholz, et al., 2013; Makin, Scholz, Henderson Slater, Johansen-Berg, & Tracey, 2015). Dabei wird diskutiert, ob *maladaptive Plastizität* (Flor et al., 1995; Flor, Nikolajsen, & Staehelin Jensen, 2006; Kuner & Flor, 2016) oder *aufrechterhaltene Repräsentationen* des deafferenzierten Körperteils (Makin, Scholz, et al., 2013; Makin et al., 2015) zu Phantomschmerz beitragen. Das Konzept der maladaptiven Plastizität postuliert, dass die sensorische Deprivation des Handareals in SI durch die Amputation zu kortikaler Reorganisation führt, durch die die deprivierten Kortexareale für Input aus benachbarten Kortexregionen empfänglicher werden (Flor et al., 2006; Kikkert, Johansen-Berg, Tracey, & Makin, in press). Die kortikale Reorganisation äußert sich in einer funktionellen und strukturellen Verkleinerung des Areals, das zuvor das nun amputierte Körperteil repräsentierte, während sich zeitgleich benachbarte Repräsentationsareale in Richtung des deafferenzierten Areals ausdehnen (Birbaumer et al., 1997; Flor et al., 1995; Flor et al., 2006; Lotze et al., 1999). Diese kortikale Reorganisation wurde hauptsächlich bei Amputierten beobachtet, die unter Phantomschmerzen litten, während sich die funktionelle Organisation des SI schmerzfreier Betroffener von der bei Gesunden kaum unterschied (Flor, 2008). Nach der The-

orie maladaptiver Plastizität führte die Amputation zu nozizeptivem Input in das Repräsentationsareal des amputierten Arms. Aufgrund dieses vorhergehenden nozizeptiven Inputs erzeugt Input aus den benachbarten, in Richtung des deafferenzierten Areals ausgedehnten Kortexarealen eine schmerzhaft empfundene Empfindung. Aus diesem Grund wird diese Form der deafferenzierungsbedingten Plastizität als maladaptiv bezeichnet (Andoh, Milde, Tsao, & Flor, 2017; Flor et al., 2006; Kikkert et al., in press).

Die alternative Theorie aufrechterhaltener Repräsentationen postuliert hingegen, dass der Verlust von sensorischem Input zwar mit einer verringerten funktionellen und strukturellen Repräsentation des deafferenzierten Arms verbunden sei, dass Phantomschmerz jedoch mit einer durch den nozizeptiven Input aufrechterhaltenen Repräsentation der Phantomhand im SI einhergehe (Makin, Scholz, et al., 2013). Vergleichbar mit der nutzungsabhängigen Reorganisation geht das „*persistent representation model*“ davon aus, dass die Stärke von Phantomempfindungen oder –schmerzen positiv mit der Stärke der Aktivität in diesem Areal zusammenhängt (Kikkert et al., in press; Makin, Scholz, et al., 2013).

Da Reorganisationsprozesse bereits innerhalb der ersten Stunde nach Deafferenzierung nachweisbar sind (Weiss et al., 2004), ist anzunehmen, dass Reorganisationsprozesse bei Replantationspatienten bereits zwischen Amputation und Replantation einsetzen. Obwohl die Replantation innerhalb weniger Stunden nach der Amputation erfolgt, bleibt der Zustand der Deafferenzierung in Abhängigkeit von der Amputationshöhe bei einer Regenerationsgeschwindigkeit der Nerven von 13 mm/Tag (Navarro et al., 2007) über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren bestehen. In dieser Zeit erfolgt die Reinnervierung allmählich und möglicherweise unvollständig, weshalb weiterhin Reorganisationsprozesse infolge von mangelnder beziehungsweise ungeordneter Weiterleitung von sensorischen Informationen zu erwarten sind. Bislang gibt es nur wenige Studien zu den Veränderungen auf zentraler Ebene, die sowohl durch Amputation und nachfolgende Replantation als auch durch eine allmählich verlaufende Reinnervierung angestoßen werden (Bjorkman, Waites, Rosen, Lundborg, & Larsson, 2007; Eickhoff et al., 2008). Studie 2 und Studie 3 der vorliegenden Dissertationsschrift widmen sich der Untersuchung möglicher Veränderungen in der funktionellen Organisation des SI bei Patienten mit Makroreplantationen einer

oberen Extremität. Studie 2 untersucht potenzielle Veränderungen in der kortikalen Repräsentation der Finger der replantierten Hand sowie dem benachbart liegenden Repräsentationsareal der Lippe. In dieser Studie wurde postuliert, dass die funktionelle Repräsentation der replantierten Extremität von zwei Prozessen beeinflusst wird: 1) Der Verlust von sensorischem Input in das Handareal des SI unmittelbar nach der Amputation führt zu einer Expansion der benachbarten Repräsentationsareale (erfasst durch Lippenstimulation) in Richtung des deafferenzierten Areals. 2) Allmähliche und unvollständige Reinnervierung trägt zu einer Reorganisation des zuvor deafferenzierten Repräsentationsareals der replantierten Hand bei (erfasst durch Stimulation des Daumens der replantierten Hand). In einer Studie von Wiech und Kollegen (2000) berichteten Replantationspatienten über dauerhafte Schmerzen im replantierten Arm. In Studie 2 wird daher in Anlehnung an den positiven Zusammenhang zwischen der Stärke der Phantomschmerzen und dem Ausmaß an kortikaler Reorganisation ebenfalls untersucht, ob das Ausmaß der beobachteten Veränderungen im SI mit der Schmerzstärke im Replantat zusammenhängt. Die Untersuchung von Reorganisationsprozessen bei Replantierten kann entscheidend zu einem besseren Verständnis des Zusammenhangs zwischen Schmerzphänomenen und neuronaler Plastizität beitragen, da, anders als bei Amputierten, kortikale Reorganisation nicht nur indirekt im Lippenareal erfasst werden kann, das zum deafferenzierten Hand- bzw. Armareal benachbart liegt. Aufgrund der Reinnervierung ist es möglich, Veränderungen in der Organisation im SI ebenfalls direkt im zuvor deafferenzierten Handareal zu erfassen. Studie 3 entstand auf Nachfrage der Zeitschrift „Der Schmerz“, fasst die Ergebnisse aus Studie 2 zusammen und erweiterte diese um Betrachtungen hinsichtlich Reorganisationsprozessen innerhalb desjenigen Areals im SI, das die replantierte Hand repräsentiert.

Wie einleitend bereits beschrieben, sind Replantationen im Bereich der unteren Extremität seltener als im Bereich der oberen Extremität und folglich finden sich in der Literatur hauptsächlich Einzelfallberichte oder Studien mit geringen Fallzahlen (Bosma, Teunis, Eberlin, & Jupiter, 2015; Kutz, Jupiter, & Tsai, 1983; Lesavoy, 1979; Liverneaux, Delattre, & Thoreux, 2005; Renner et al., 2016). Ein weiteres Ziel der Arbeitsgruppe, in der die Publikationen der vorliegenden Dissertationsschrift entstanden sind, ist es, in einem Nachfolgeprojekt die Untersuchungen



auf Makroreplantationen im Bereich der unteren Extremität auszuweiten. Bei der Literaturrecherche sind Unstimmigkeiten hinsichtlich der kortikalen Repräsentation der unteren Extremität in SI aufgefallen. Der sensorische Homunkulus, der auf den Arbeiten von Penfield und Kollegen (Penfield & Boldrey, 1937; Penfield & Rasmussen, 1950) beruht, stellt die Organisation im SI graphisch als somatotop dar. Demnach ist der Fuß an der medialen Oberfläche des postzentralen Gyrus repräsentiert. Etwas superior und lateral zur Fußrepräsentation sind angrenzend Unter- und Oberschenkel repräsentiert. Diese homunkuläre Organisation stimmt jedoch nicht hinsichtlich aller Körperregionen mit der Reihenfolge überein, in der die Spinalnerven in das Rückenmark eintreten. Vorder- und Rückseite des Oberschenkels werden über unterschiedliche Spinalnerven versorgt und gehören somit auch zu verschiedenen Dermatomen: die Haut an der Oberschenkelvorderseite wird vom 3. lumbalen Spinalnerv innerviert und ist somit Teil des Dermatoms L3, während die Haut an der Oberschenkelrückseite vom 2. sakralen Spinalnerv innerviert wird und somit zu Dermatome S2 gehört. Eine Studie an Makaken-Affen lieferte Hinweise darauf, dass Spinalnerven in derselben Reihenfolge zum kontralateralen Gyrus projizieren, in der sie in der Wirbelsäule angeordnet sind (Werner & Whitsel, 1973). Sollte dies auch für den Menschen zutreffen, dann wäre die Oberschenkelvorderseite (Dermatom L3) oberhalb des Fußes repräsentiert, wie es auch im Homunkulus dargestellt ist. Die Oberschenkelrückseite (Dermatom S2) sollte hingegen unterhalb des Fußes (Dermatom S1) repräsentiert sein. Der Homunkulus differenziert dagegen nicht zwischen Oberschenkelvorder- und -rückseite, so dass die implizite Annahme besteht, dass beides an derselben Stelle im SI repräsentiert ist. Als Vorstudie zum Nachfolgeprojekt an Beinreplantierten untersucht Studie 4 an Gesunden mittels Magnetenzephalographie (MEG), ob Oberschenkelvorder- und -rückseite ein gemeinsames Repräsentationsareal in SI besitzen oder ob die Repräsentationen der beiden Körperstellen, die von verschiedenen Spinalnerven innerviert werden, in SI klar voneinander abgegrenzt sind.

## Teil II

### EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

### 3 ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION DER STUDIEN

---

#### 3.1 ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

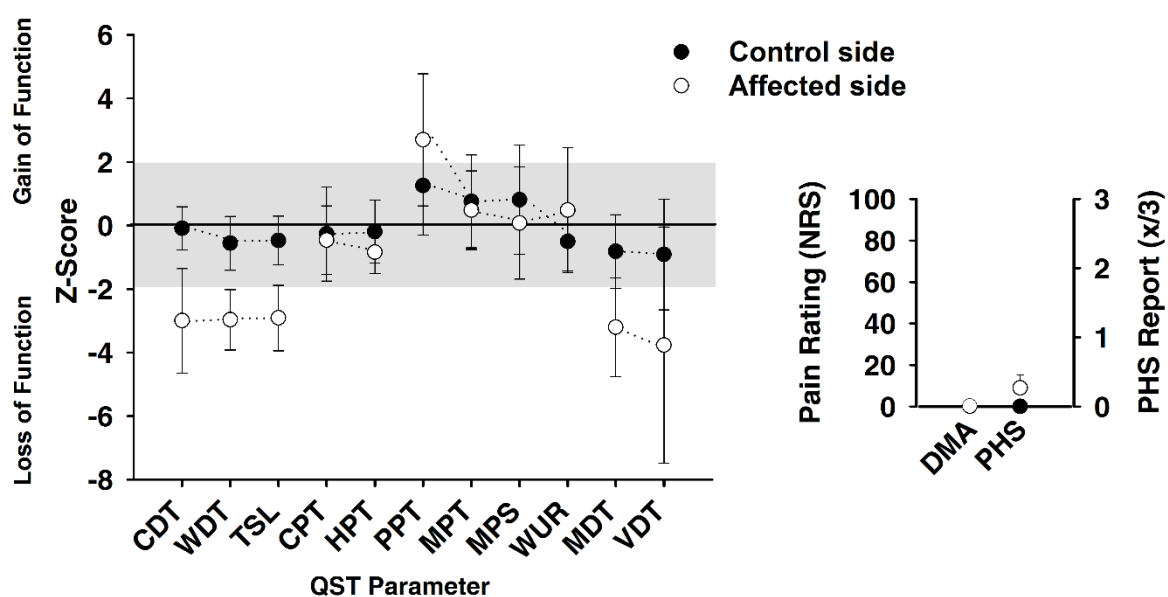
Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Studien ist es, Kenntnisse über periphere und zentrale Veränderungen zu gewinnen, die durch Makroamputationen mit nachfolgender Replantation angestoßen werden. Der Frage nach Veränderungen in der Peripherie wurde in Studie 1 nachgegangen, indem mit Hilfe einer standardisierten QST die Somatosensation an der replantierten Hand untersucht und sowohl mit der intakten Hand als auch mit Referenzdaten verglichen wurde. Die Ergebnisse von Studie 1 zeigten, dass nach Makroreplantation einer oberen Extremität langfristig Defizite in der Wahrnehmung von nicht schmerzhaften mechanischen und thermischen Reize bestehen bleiben. Obwohl die meisten Patienten persistierende Schmerzen im Replantat berichteten, zeigten sich hinsichtlich der meisten Schmerzparameter dagegen keine Auffälligkeiten.

Zentrale Veränderungen nach Makroreplantation einer oberen Extremität wurden in den Studien 2 und 3 untersucht. Sowohl im Lippen- als auch im Handareal des SI kontralateral zur Replantation fanden sich statistisch signifikante Hinweise auf Reorganisationsprozesse. Dabei hing das Ausmaß an Reorganisation im Handareal negativ mit den Schmerzen im Replantat zusammen.

Studie 4 bereitete die Untersuchung zentraler Veränderungen infolge von Makroreplantationen unterer Extremitäten vor, indem überprüft wurde ob die Organisation der Repräsentationsareale, die die untere Extremität abbilden, mit einer somatotopen Organisation oder einer Organisation nach Dermatomen vereinbar ist. Studie 4 zeigte, dass die Repräsentationsareale der Vorder- und Rückseite des Oberschenkels klar voneinander abzugrenzen sind. Zusammen mit der Lage der Repräsentationsareale von Vorder- und Rückseite des Oberschenkels in Relation zum Fußareal sprechen die Ergebnisse von Studie 4 dafür, dass der SI in diesen Bereichen entsprechend der Dermatome organisiert ist.

### 3.2 PERIPHERE VERÄNDERUNGEN NACH MAKROREPLANTATION

Hauptmerkmal des somatosensorischen Funktionsprofils, das mittels QST an 15 Patienten mit unilateraler Makroreplantation der oberen Extremität ermittelt wurde, ist thermische und mechanische Hypoästhesie der replantierten Extremität (s. Abb. 3). Dabei zeigten sich erhöhte Schwellen bei der Wahrnehmung von nicht schmerzhaften thermischen Reizen sowie Temperaturveränderungen nach warm oder kalt. Bei einigen Patienten traten paradoxe Hitzeempfindungen auf, wobei leichte Kaltreize als heiß empfunden wurden. Ebenso war die Wahrnehmung mechanischer Berührungs- und Vibrationsreize eingeschränkt. Somit konnten die Ergebnisse von Wiberg und Koautoren (2003), die an replantierten Händen ebenfalls erhöhte Schwellen sowohl für die Wahrnehmung thermischer (CDT, WDT) als auch für die Wahrnehmung mechanischer Reize (von-Frey-Haare) feststellten, bestätigt und durch den Einsatz weiterer standardisierter Parameter (TSL, VDT) erweitert werden.



**Abbildung. 3.** Somatosensorische Profile für die replantierte Seite (affected side, weiße Kreise) und die intakte Seite (control side, schwarze Kreise; Quelle: Blume et al., 2018). Die QST-Daten werden als z-Werte dargestellt ( $M \pm SE$ ). Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) und Dynamisch mechanische Allodynie (DMA) sind in der rechten Abbildung dargestellt. CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PPT, pressure pain threshold; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

Obwohl ein Großteil der Replantierten überdauernde Schmerzen im Replantat angaben, lag die Wahrnehmung schmerzhafter Reize, die auf die Haut der replantierten Hand appliziert wurden, im Normbereich. Einzige Ausnahme bildete dabei die Wahrnehmung von Druckschmerz, wobei die Druckschmerzschwelle signifikant reduziert war (Hyperalgesie). Anders als bei den übrigen Schmerzparametern (Schwellen für Hitze- und Kälteschmerz, mechanische Schmerzschwelle, mechanische Schmerzsensitivität) wird beim Ermitteln der Druckschmerzschwelle nicht nur auf der Haut, sondern auch in tieferen Gewebsschichten Schmerz ausgelöst. In einem Übersichtsartikel von Baron (2000) wurden reduzierte Druckschmerzschwellen mit einer Sensitivierung primär afferenter C-Nozizeptoren in Verbindung gebracht. Dynamisch-mechanische Allodynie (DMA) und eine ausgeprägte zeitliche Summation, wobei leichte mechanische Reize in kurzen zeitlichen Abständen mehrmals appliziert zu einer deutlichen und anhaltenden Schmerzempfindung führt (WUR), sind weitere QST-Parameter, die Hinweise darauf liefern können, ob eine zentrale Sensitivierung vorliegt. Beide Parameter waren jedoch an den replantierten Händen der untersuchten Probanden unauffällig. Eine gesteigerte Schmerzsensitivität tritt bei zentraler Sensitivierung zudem häufig nicht nur am betroffenen Areal auf, sondern kann auch die entsprechende kontralaterale Körperstelle betreffen und sich in manchen Fällen auch darüber hinaus ausdehnen. Die unversehrte Hand der Makroreplantierten wich jedoch hinsichtlich keines QST-Parameters von den Referenzwerten ab. Das Fehlen dieser Anzeichen für zentrale Sensitivierung kann als Hinweis darauf interpretiert werden, dass bei den untersuchten Makroreplantationspatienten vermutlich keine zentrale Sensitivierung vorliegt. Um diese tatsächlich ausschließen zu können, sind jedoch weitere Untersuchungen nötig (z.B. mittels Mikroneurographie).

Ein bedeutsames Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass die Schmerzempfindung der Makroreplantierten fast vollständig wiederhergestellt war, während bei der Wahrnehmung von Berührungs- und Temperaturreizen langfristig Defizite bestehen blieben. Wiberg und Kollegen (2003) führten die mechanische und thermische Hypoästhesie bei Patienten mit Replantation auf Ebene des Handgelenks auf neuronalen Zelltod infolge von Nervenverletzungen zurück, was in einer geringeren Innervationsdichte der Haut an der replantierten Hand resultierte. Die Schmerzempfindung wird jedoch ebenso wie die Wahrnehmung von Kälte- und Wärmereizen

über freie Nervenendigungen von C- und A $\delta$ -Fasern vermittelt. Folglich scheint eine Dissoziation zwischen der Wahrnehmung thermischer Reize (Funktionsverlust) und Nozizeption (normale Funktion oder Funktionsgewinn) zu bestehen, obwohl beide Funktionen über dünne Nervenfasern vermittelt werden. Dieses Ergebnis war überraschend, da anzunehmen ist, dass primäre Afferenzen mit ähnlichen strukturellen Eigenschaften, wie beispielsweise die C-Faser-Subtypen, die entweder leichte, nicht schmerzhaftere Wärmereize oder Hitzeschmerz vermitteln, von der Nervendurchtrennung und -reparatur gleichermaßen betroffen waren. In einer Studie an Gesunden führten Yarnitsky und Ochoa (1991) mit Hilfe eines aufgeblasenen Blutdruckmessgerätes eine Kompressionsischämie und Nervenblockade am Oberarm der Probanden herbei und stellten fest, dass die Schwelle für die Wahrnehmung nicht schmerzhafter Wärmereize über die Dauer der Blockade kontinuierlich zunahm, während die Hitzeschmerzschwelle von der Blockade kaum beeinflusst schien. Die Autoren gingen davon aus, dass beide Parameter primär C-Faser vermittelt sind und schlugen zwei mögliche Erklärungen für die Dissoziation zwischen der Wahrnehmung leichter Wärme- und schmerzhafter Hitzereize vor: (a) Die Wahrnehmung leichter, nicht schmerzhafter Wärmereize ist in größerem Maß von räumlichen Summationsprozessen abhängig als die Hitzeschmerzschwelle. Demnach könnte bei Makroreplantierten die Anzahl funktionierender primärer Afferenzen nach Nervendurchtrennung und bei unvollständiger Reinnervierung möglicherweise soweit gesunken sein, dass diejenige Empfindung, die am meisten auf räumliche Summation angewiesen ist, nämlich die Wahrnehmung leichter Wärmereize, die meisten Defizite aufwies. Die Ergebnisse früherer Studien zeigten konsistent, dass die Wahrnehmungsschwelle für Wärmereize umso geringer ist, je größer das stimulierte Areal ist (Greenspan & Kenshalo, 1985; Hardy & Oppel, 1937; Stevens, Marks, & Simonson, 1974). Die Ergebnisse früherer Studien hinsichtlich räumlicher Summationsprozesse bei der Verarbeitung schmerzhaft heißer Stimuli waren dagegen weniger eindeutig. Während einige Untersuchungen Hinweise auf räumliche Summation fanden (Defrin & Urca, 1996; Machet-Pietropaoli & Chery-Croze, 1979; Nielsen & Arendt-Nielsen, 1997; Stevens et al., 1974), konnten andere diese nicht bestätigen (Kenshalo, Decker, & Hamilton, 1967; Stevens et al., 1974). Neuere Studien deuteten jedoch einheitlicher daraufhin, dass räumliche Summation bei Hitzeschmerz ebenfalls auftritt (Granovsky, Raz, & Defrin, 2017; Rasmussen, Ellehuus-Hilmersson, Rotboll-Nielsen, &

Werner, 2015), es scheint jedoch bislang noch nicht direkt untersucht worden zu sein, ob die Wahrnehmung leichter Wärmereize stärker auf räumliche Summationsprozesse angewiesen ist als die Wahrnehmung von Hitzeschmerz. (b) Die zweite mögliche Erklärung, die Yarnitsky und Ochoa (1991) vorschlugen, war, dass möglicherweise die Anzahl wärmespezifischer C-Faser-Einheiten grundsätzlich geringer ist als die Anzahl an C-Nozizeptoren. Ist die Nervenfaserdichte, wie Wiberg und Kollegen (2003) zeigen konnten, nach Replantation infolge der Nervendurchtrennung und unvollständigen oder nur teilweise erfolgreichen Reinnervation reduziert, sind Defizite bei der Wärmeempfindung wahrscheinlicher als bei der Empfindung von Hitzeschmerz, da die Anzahl an wärmespezifischen Einheiten eher unter ein kritisches Level sinkt.

Nach der umfassenden Untersuchung sämtlicher somatosensorischer Submodalitäten an beiden Händen der unilateral replantierten Probanden wurde in Studie 1 posthoc der Frage nachgegangen, ob das ermittelte somatosensorische Funktionsprofil für Makroreplantationspatienten spezifisch ist. Da Schmerzen im Replantat, wie in Kapitel 2.1 beschrieben, aufgrund der Nervendurchtrennung zu den neuropathischen Schmerzen zählen, erschien ein Vergleich unserer QST-Ergebnisse mit Ergebnissen von neuropathischen Schmerzpatienten sinnvoll. Daher verglichen wir unsere QST-Ergebnisse mit Daten, die an 1236 Patienten mit verschiedenen neuropathischen Schmerzerkrankungen (wie Polyneuropathien, postherpetische Neuralgie, chronisch regionales Schmerzsyndrom, Trigeminusneuralgie, zentraler Schmerz und periphere Nervenverletzungen) erhoben wurden (Maier et al., 2010). Der Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Detektionsparameter zeigte, dass bei fast allen Makroreplantierten Defizite in der Wahrnehmung nicht schmerzhafter thermischer Stimuli auftraten, während der Anteil der Patienten mit neuropathischen Schmerzen, die erhöhte Wahrnehmungsschwellen für thermische Stimuli aufwiesen, deutlich geringer war. Dagegen waren Defizite in der Wahrnehmung mechanischer Stimuli in beiden Gruppen etwa gleich verteilt. Die Makroreplantationspatienten unterschieden sich von allen untersuchten neuropathischen Schmerzphänomenen jedoch dadurch, dass erhöhte Wahrnehmungsschwellen für mechanische Stimuli nie separat auftraten, sondern immer gemeinsam mit Defiziten in der Wahrnehmung thermischer Reize. Beim Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf die Schmerzparameter wurde deutlich, dass zwar in allen Gruppen mechanische

Hyperalgesie auftrat, wohingegen thermische Hyperalgesie zwar für alle neuropathischen Syndrome typisch zu sein schien, bei Makroreplantierten jedoch nicht auftrat. Folglich scheinen Makroreplantationen ein Muster an somatosensorischen Funktionseinbußen nach sich zu ziehen, das trotz einiger Ähnlichkeiten zu den Defiziten, die bei neuropathischen Syndromen auftreten, in dieser Zusammenstellung für traumatische Amputationen mit nachfolgender Replantation spezifisch ist (spezifisches somatosensorisches Funktionsprofil).

Bei allen untersuchten Patienten, mit Ausnahme von einem, lag die Replantation so lange zurück, dass davon ausgegangen werden kann, dass die Reinnervierung zum Untersuchungszeitpunkt weitgehend abgeschlossen war. Dennoch lagen die thermischen Detektionsschwellen sowie die mechanische Detektions- und Schmerzschwelle umso höher, je länger die Replantation zurücklag. Folglich schienen langfristige Prozesse abzulaufen, die Einfluss auf die Somatosensation der replantierten Hände ausübten, die über die Reinnervierung hinausgehen oder unabhängig von dieser sind. Weiterhin ging höheres Alter mit Verlusten in der somatosensiblen Funktion einher, da das Alter der Patienten positiv mit der Kälteschmerzschwelle sowie der mechanischen Detektionsschwelle zusammenhing. Da die QST-Ergebnisse der Probanden mit Referenzwerten verglichen wurden, die an Gesunden derselben Altersklasse erhoben wurden, kann das Alter allein die sensorischen Defizite nicht erklären. Die altersbedingte Abnahme der somatosensiblen Funktion scheint vielmehr durch eine zusätzliche, ebenfalls altersbedingte Zunahme der sensorischen Defizite bei Makroreplantierten verstärkt zu werden. Dabei ist zu bemerken, dass das Alter zum Untersuchungszeitpunkt nicht signifikant mit der seit der Replantation vergangenen Zeit zusammenhing, was erneut einen Hinweis darauf liefert, dass Defizite, die viele Jahre nach der Replantation bestehen, nicht allein im Alter des Patienten begründet sein können. Da die Reinnervierung mit der Zeit zunehmend fortschreitet, sollte die somatosensible Funktion in den Monaten nach der Replantation allmählich zunehmen bis schließlich ein Plateau erreicht wird, wenn die Reinnervierung nahezu abgeschlossen ist. Da die vorliegende Untersuchung jedoch größere Defizite bei den Patienten zeigt, deren Replantation länger zurückliegt, müssen andere Faktoren in Betracht gezogen werden, die die Somatosensation ungünstig beeinflussen. Eine mögliche Erklärung für die ausgeprägten somatosensiblen Defizite bei lange zurückliegenden Replantationen liefert das aus der Schlaganfallforschung stammende Konzept des erlernten Nicht-Gebrauchs.



Taub (1998) beobachtete, dass Schlaganfallpatienten, die in einer frühen Phase der Rehabilitation Schwierigkeiten im Gebrauch der betroffenen Hand feststellten, dazu neigten, die reduzierte Funktion dieses Arms hinzunehmen. Statt den betroffenen Arm zu trainieren, um eine Funktionssteigerung zu erreichen, setzten Schlaganfallpatienten verstärkt den nicht betroffenen Arm ein, was zu erlerntem Nicht-Gebrauch der betroffenen Seite führt. Ein anderer möglicher Einflussfaktor sind zentrale Veränderungen, die sich auf die somatosensible Funktion der replantierten Hand auswirken. Daher wurde in den Studien 2 und 3 untersucht, ob auf zentraler Ebene Veränderungen nachweisbar sind, die mit der Replantation in Verbindung stehen. Die Ergebnisse dieser Studien werden in Kapitel 2.4 diskutiert.

Die QST wurde mit dem Ziel konzipiert, eine umfassende somatosensorische Charakterisierung von Schmerzsyndromen zu ermöglichen, die sowohl sensorische Funktionsverluste als auch Hyperfunktionen erfasst. Dies ausnutzend erwies sich die QST in der vorliegenden Studie als geeignetes Instrument, um umfassende Kenntnis über die wiedererlangte Funktion hinsichtlich sämtlicher sensorischer Submodalitäten bei Patienten mit unilateraler Makroreplantation einer oberen Extremität zu gewinnen. Die standardisierte Testbatterie ermöglichte es zudem, die gefundenen Funktionsverluste und –gewinne in Relation zu neuropathischen Schmerzsyndromen und insbesondere zu peripheren Nervenverletzungen zu betrachten. Obwohl anhand der Testergebnisse Rückschlüsse auf die Funktion der einzelnen Nervenfasertypen gezogen werden können (Mucke et al., 2014; Rolke, Magerl, et al., 2006), ist die QST nicht geeignet, verlässliche Aussagen über die Funktion einzelner sensorischer Nervenfasern zu machen. Um diese zu gewinnen, ist die Durchführung einer Mikroneurographie erforderlich.

Wie in den vorausgegangenen Abschnitten deutlich wurde, werden mittels QST nicht ausschließlich periphere Veränderungen erfasst. Das liegt zum einen an der Art der Durchführung der QST, bei der auf Hautgebiete in der Körperperipherie Reize aufgebracht werden, die von den Probanden subjektiv bewertet werden. Zum anderen ist dies durch die Art der Stimulation bedingt, wobei einige Parameter primär Veränderungen in der Peripherie erfassen können, während andere Parameter Hinweise auf Veränderungen des zentralen Nervensystems liefern, beispielsweise auf zentrale Sensitivierung. Die Empfindung, die von den applizierten Reizen ausge-

löst wird, ist zudem aufgrund der afferenten Weiterleitung der auf die Haut auftreffenden Reizinformation bei einem Großteil der Parameter sowohl peripher als auch zentral bedingt. Aus didaktischen Gründen und da die Stimulation ausschließlich peripher erfolgte, wurden die Ergebnisse der QST in der vorliegenden Arbeit dennoch unter der Überschrift „Periphere Veränderungen nach Makroreplantation zusammengefasst. Das Fehlen von Hinweisen auf zentrale Sensitivierung unterstreicht zudem, dass die Defizite amputations- und replantationsbedingt primär durch Veränderungen in der Peripherie erklärt werden können.

### 3.3 ZENTRALE VERÄNDERUNGEN NACH MAKROREPLANTATION

In den Studien 2 und 3 wurde bei 19 Makroreplantationspatienten untersucht, ob mittels somatosensorisch-evozierter Magnetfelder (SEF) in Reaktion auf beidseitige pneumatische Stimulation von Daumen und Lippe im SI kontralateral zur Replantation Veränderungen der kortikalen Aktivität festzustellen sind. Zudem wurden die Patienten nach persistierenden Schmerzen im Replantat befragt und es wurde überprüft, ob die Schmerzstärke im Zusammenhang mit dem Ausmaß an kortikaler Reorganisation steht.

Alle Patienten gaben an, die Stimulation während des gesamten Messzeitraums gespürt zu haben. Dies bestätigt, dass die Stimulusintensität die verringerte Wahrnehmung für taktile Reize berücksichtigte, die in Studie 1 festgestellt wurde. Obwohl Studie 1 zwar zeigte, dass die Fähigkeit mechanische und thermische Reize zu detektieren in den replantierten Händen reduziert war, bedeutet die erfolgreiche Schwellenbestimmung gleichzeitig, dass die Reinnervierung nach Replantation zumindest teilweise erfolgreich war. Dies bestätigte sich erneut darin, dass in Studie 2 und 3 für alle Stimulationsorte Reizantworten im jeweils kontralateralen SI detektiert werden konnten. Darüber hinaus bedeutet die Tatsache, dass ein Dipol im SI kontralateral zur Replantation ermittelt werden konnte, auch, dass die Repräsentation des zuvor deafferenzierten Körperteils aufrechterhalten geblieben ist oder durch Reinnervierung wiedererlangt wurde.

### 3.3.1 EINSCHÄTZUNG KORTIKALER REORGANISATION MITTELS UNTERSCHIEDEN IN DER DIPOLSTÄRKE

Während im SI nach Lippenstimulation im Vergleich zwischen den Hemisphären kein Unterschied in der Dipolstärke, also der Stärke der kortikalen Aktivierung, festzustellen war, fanden sich nach Daumenstimulation im SI kontralateral zur Replantation Anzeichen für eine erhöhte Erregbarkeit. Die Dipolstärke in der Hemisphäre kontralateral zur Replantation war im Vergleich zur anderen Hemisphäre trotz einer sehr wahrscheinlichen Beeinträchtigung der afferenten Weiterleitung im Mittel um 40 % erhöht. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Befunde für die Repräsentationsareale der Lippe und der Daumen ist, dass Reinnervierung zu einer Zunahme des afferenten Inputs in das Handareal in SI führt, wodurch die Aktivität in diesem Bereich zunimmt. Die so gewonnenen kortikalen Ressourcen des Handareals gehen möglicherweise zu Lasten des benachbarten Lippenareals, wodurch die Aktivität in diesem sinkt.

Die Ursache dafür, dass die Stärke des Dipols, der nach Stimulation des replantierten Daumens in der kontralateralen Hemisphäre ermittelt wurde, deutlich höher war als die Dipolstärke, die nach Stimulation des intakten Daumens ipsilateral zur Replantation gemessen wurde, könnte in einer durch die Replantation anhaltend veränderten Aktivierung in SI liegen. Fehlgeleitetes peripheres Nervenwachstum führte möglicherweise zu einem veränderten afferenten Zustrom in SI. Die erhöhte Dipolstärke wäre dabei als eine Zunahme kortikaler Ressourcen zu interpretieren, die zur Verarbeitung des vorhandenen Input nötig sind. In einer Studie an Schlaganfallpatienten führte eine temporäre sensorische Deafferenzierung auf vergleichbare Weise zu einer erhöhten Dipolstärke in benachbarten Repräsentationen (Sens et al., 2012).

### 3.3.2 EINSCHÄTZUNG KORTIKALER REORGANISATION MITTELS EUKLIDISCHER DISTANZEN

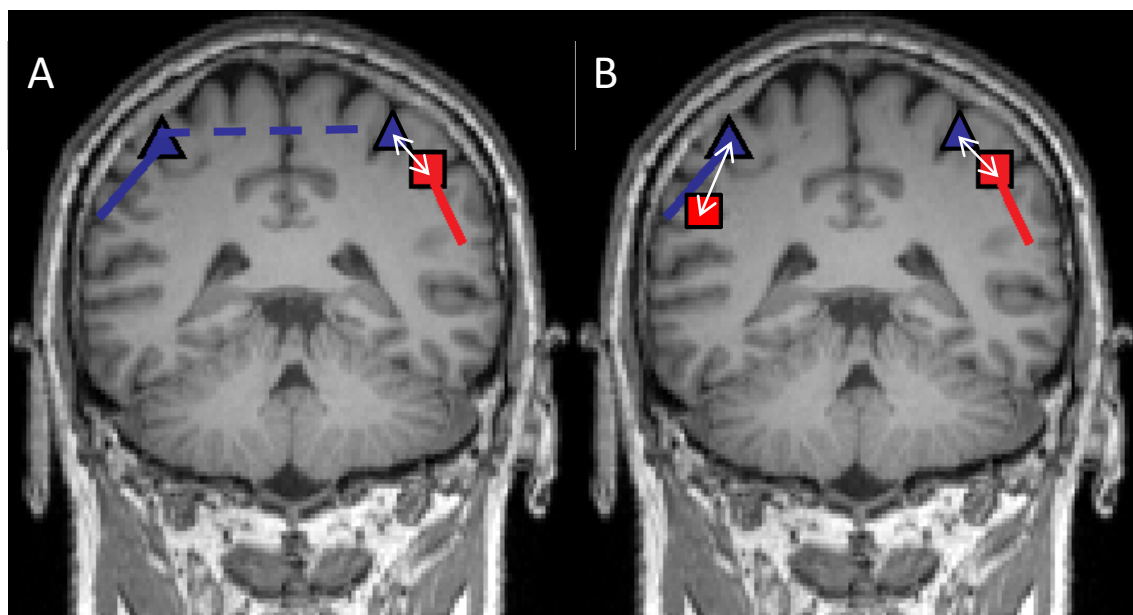
Die Berechnung der Euklidischen Distanz (ED) zwischen den Dipolen, die nach Stimulation beider Seiten der Unterlippe erfasst wurden (Abb. 4A), ergab, dass sich die Lage der Lippendipole in den beiden Hemisphären im Mittel um 21 mm unterschieden. Relativ zum Dipol ipsilateral zur Replantation war der Lippen-Dipol kontralateral zur replantierten Hand in laterale, posteriore und inferiore Richtung verschoben. Bei Amputierten mit Stumpfversorgung fanden sich ED

von 1–35 mm, wobei das Lippenareal in medio-superiore Richtung, also in Richtung des deafferenzierten Handareals verschoben war (Elbert et al., 1994; Elbert et al., 1997; Grusser et al., 2004; Knecht et al., 1996; Knecht et al., 1998). Somit ist zwar das Ausmaß an kortikaler Reorganisation des Lippenareals bei den makroreplantierten Patienten vergleichbar mit den Ergebnissen an Amputierten, es besteht jedoch ein Unterschied hinsichtlich der Richtung, in die der Dipol kontralateral zur replantierten Seite von der anderen Seite abweicht. Die Ergebnisse der Studien an Amputierten wurden darauf zurückgeführt, dass sich durch den fehlenden peripheren Einstrom in das Handareal des SI benachbarte kortikale Strukturen in Richtung des deafferenzierten Areals ausdehnten. Derartige Veränderungen konnten bereits unmittelbar nach einer Deafferenzierung beobachtet werden (Birbaumer et al., 1997; Weiss et al., 2000; Weiss et al., 2004). Eine mögliche Ursache dafür, dass der Lippen-Dipol bei den Replantierten nicht in Richtung des Repräsentationsareals der replantierten Hand verschoben ist, kann in der Rekonstruktion der Armnerven und der daraus resultierenden (teilweisen) Reinnervierung liegen. Möglicherweise findet sich in den ersten Wochen nach einer Replantation ebenfalls eine Verschiebung der Lage des Lippen-Dipols in Richtung des deafferenzierten Handareals. Durch die allmähliche Reinnervierung steigt der afferente Zustrom in das Handareal, wodurch sich dieses möglicherweise ausdehnt, was wiederum Veränderungen im Lippenareal anregen könnten, die die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lage des Lippenareals relativ zum Handareal erklären könnte.

Von besonderer Bedeutung ist die Betrachtung von kortikalen Veränderungen im Handareal der Makroreplantationspatienten, da der Einfluss der Nervendurchtrennung auf die Organisation des SI bei Amputierten mit Stumpfversorgung nicht direkt untersucht werden kann. Die Lage der Dipole, die nach Stimulation beider Daumen ermittelt wurden (Abb. 4A), unterschieden sich zwischen den Hemisphären im Mittel um 10 mm. Somit konnten wir belegen, dass Reorganisation nicht nur in den Gebieten des SI auftritt, die das deafferenzierte Areal umgeben, sondern ebenfalls im Repräsentationsareal des replantierten Armes selbst oder in der entsprechenden homonymen kontralateralen Repräsentation. Dabei lag der Dipol in der Hemisphäre kontralateral zur Replantation medialer, posteriorer und superiorer als ipsilateral zur Replantation. Ob es sich dabei in allen drei Raumachsen um signifikante Abweichungen handelte, ist unklar,

da die einzelnen Werte lediglich zueinander in Beziehung gesetzt wurden. Dennoch deuten diese Unterschiede daraufhin, dass die Repräsentation des Daumens in Richtung des übrigen Handareals verschoben war und folglich Reorganisation innerhalb des Handareals stattgefunden haben könnte. Für eine Reorganisation innerhalb des Repräsentationsareals der replantierten Hand spricht ebenfalls eine weiterführende Analyse aus Studie 3, die den euklidischen Abstand zwischen Lippen- und Daumen-Dipol kontralateral zu Replantation mit dem euklidischen Abstand zwischen Lippen- und Daumen-Dipol ipsilateral zur Replantation verglich (Abb. 4B). Trotz signifikanter Unterschiede in der Lage der Daumen- und Lippendipole zeigte sich, dass sich der Abstand zwischen Daumen- und Lippendipol zwischen den Hemisphären nicht unterschied, dass sich, trotz signifikanter Unterschiede in der Lage der Daumen- und Lippendipole zwischen den Hemisphären, der Euklidische Abstand zwischen Lippen- und Daumendipol zwischen den Hemisphären nicht unterschied.

Der Unterschied in der Lage der Daumen-Dipole lässt sich durch die Reinnervierung erklären, die möglicherweise nur teilweise erfolgreich stattgefunden hat. Die unvollständige Reinnervierung könnte dazu führen, dass der afferente Zustrom in die Repräsentationsareale einzelner Finger unterschiedlich stark ausfällt, wodurch sich die Repräsentationsareale der einzelnen Finger verändert haben können (Weiss et al., 1998; Weiss et al., 2000). Da es nicht möglich ist einzelne Nervenfasern zu rekonstruieren, kann die Replantation darüber hinaus zu einer Störung des afferenten Zustroms und damit zu einer unscharfen Daumenrepräsentation in SI führen. Eine weitere mögliche Erklärung für die Unterschiede in der Lage der Daumendipole ist persistierender Schmerz. Der Zusammenhang zwischen kortikalen Veränderungen und persistierendem Schmerz wird im folgenden Kapitel ausführlich diskutiert.



**Abbildung. 4.** Dipolprojektionen auf einem Koronarschnitt einer T<sub>1</sub>-gewichteten Aufnahme (Magnetresonanztomographie) zur schematischen Darstellung der Ermittlung der Euklidischen Distanz zwischen zwei Dipolen. **A** Das blaue Dreieck repräsentiert den Dipol, der infolge Stimulation des nicht betroffenen Daumens ermittelt wurde, während das rote Quadrat den Dipol nach Stimulation des replantierten Daumens darstellt. Die durchgezogene rote und blaue Linie stellen jeweils die Orientierung des Dipols dar. Der Dipol in der linken Hemisphäre (blau) wird entlang der *fissura longitudinalis cerebri* in die rechte Hemisphäre gespiegelt (gestrichelte blaue Linie; Quelle: Blume et al., 2014). Der weiße Pfeil stellt den Euklidischen Abstand zwischen den Dipolen dar. **B** Die blauen Dreiecke stellen die Lippen-Dipole dar, die roten Quadrate die Daumen-Dipole. Die weißen Pfeile repräsentieren die Euklidischen Abstände zwischen Lippen- und Daumen-Dipol innerhalb einer Hemisphäre.

### 3.3.3 DEAFFERENZIERUNGSBEDINGTE PLASTIZITÄT UND SCHMERZBEDINGTE AUFRECHTERHALTUNG DEAFFERENZIERTER REPRÄSENTATIONSAREALE

Der Schmerzindex, der anhand der Angaben der Makroreplantationspatienten berechnet wurde, berücksichtigte den aktuellen, den durchschnittlichen und den maximalen Schmerz in den vorhergehenden 14 Tagen und ergab, dass die Patienten im Mittel starke überdauernde Schmerzen im replantierten Arm empfanden. Die Schmerzintensität hing dabei negativ mit der ED zwischen den Daumendipolen zusammen. Der Unterschied in der Lage der Dipole war umso kleiner, je stärker der überdauernde Schmerz im Replantat angegeben wurde.

In einer Studie an Amputierten, die sich in ihrer Phantomschmerzstärke unterschieden, fanden Flor und Kollegen bei Amputierten mit geringen Phantomschmerzen ED von im Mittel 4 mm,

wohingegen Amputierte mit starken Phantomschmerzen ein deutlich größeres Ausmaß an Reorganisation mit mittleren ED von 20 mm zeigten (Flor et al., 1995). Entsprechend der in Kapitel 2.2 beschriebenen Theorie maladaptiver Plastizität war der in den Studien der Arbeitsgruppe um Herta Flor gefundene Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an kortikaler Reorganisation und der Schmerzintensität positiv. Demgegenüber stehen Ergebnisse aus Untersuchungen von Makin und Kollegen (2013), die darauf hindeuten, dass persistierende Schmerzen die Aufrechterhaltung der Repräsentation eines amputierten Armes begünstigen und Phantomschmerzen mit vermehrter Aktivität im deafferenzierten Handareal einhergeht. Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Studien und bei der Einordnung der Studien 2 und 3 der vorliegenden Arbeit sind jedoch methodische Unterschiede zu berücksichtigen, die in der wissenschaftlichen Debatte bislang möglicherweise noch nicht ausreichend Beachtung gefunden haben. Die Theorie maladaptiver Plastizität wurde durch Studien unterstützt, in denen eine nicht-schmerzhaft somatosensorische Stimulation von Körperstellen erfolgte, deren Repräsentationsareale zum deafferenzierten Areal benachbart liegen, wobei das Ausmaß an kortikaler Reorganisation bei einem Großteil der Studien mittels ED eingeschätzt wurde (Birbaumer et al., 1997; Tabelle 2; Flor et al., 1995; Flor et al., 1998; Weiss et al., 1998; Weiss et al., 2000). Die Theorie schmerzbedingt aufrechterhaltener Repräsentationen geht dagegen auf Belege dafür zurück, dass Bewegungen der Phantomhand sowohl peripher als auch zentral zu anderen Reizantworten führten als imaginierte Bewegungen (Kikkert et al., in press). Die Arbeitsgruppe nahm an, dass durch Bewegungen von Fingern oder Ellenbogen des Phantomarms direkt die latente Repräsentation der amputierten Hand untersucht werden kann (Kikkert et al., 2016). Folglich wurde das „persistent representation model“ aus den Ergebnissen einer Studie abgeleitet, in der die Probanden aktive Bewegungen der Phantomhand durchführten (Makin, Scholz, et al., 2013).

Studie	N	Methode	Stimulation	Stimulationsorte	Maß für Reorganisation	Ausmaß an Reorganisation
Yang et al. (1994)	2	MEG	Taktile Stimulation	Gesicht, Oberarm, Hand	ED	30–35 mm
Elbert et al. (1994)	5	EEG, MEG	Taktile Stimulation (Airpuff)	D1, D5 der intakten Hand, Stumpf, Kinn unterhalb der Lippe	ED	11–18 mm
Flor et al. (1995)	13 (8 mit PS)	MEG	Taktile Stimulation (Airpuff)	D1, D5 der intakten Hand, Stumpf, Kinn unterhalb der Lippe	ED	Ohne PS: 4 mm Mit PS: 20 mm
Knecht et al. (1996)	8	MEG	Vibration, taktile Stimulation; mechanischer und Hitzeschmerz	30 Körperstellen	ED	1–38,6 mm
Birbaumer et al. (1997)	10 (6 mit PS)	EEG	Taktile Stimulation (Airpuff)	D1, D5 der intakten Hand, Unterlippe beidseitig	Abstand auf der Kortexoberfläche	Ohne PS: 2,8 mm Mit PS: 19,8 mm
Flor et al. (1998)	9 (4 mit PS)	MEG	Taktile Stimulation (Airpuff)	D1, D5 der intakten Hand, Unterlippe beidseitig	ED	Ohne PS: 2,7 mm Mit PS: 22,2 mm
Knecht et al. (1998)	9 mit PS	MEG	Taktile Stimulation (Airpuff)	D1, D5 der intakten Hand, Unterlippe beidseitig	ED	0,1–38,6 mm
Grüsser et al. (2001)	16 11 mit PS	EEG	Taktile Stimulation (Airpuff)	D1, D5 der intakten Hand, Unterlippe beidseitig	ED	Ohne PS: 3,36 mm Mit PS: 20,25 mm
Grüsser et al. (2004)	2	EEG	Taktile Stimulation (Airpuff)	D1, D5 der intakten Hand, Unterlippe beidseitig	ED	11,6–15,2 mm
Makin et al. (2015)		fMRT	Motorische Aufgabe	Lippen schürzen; Finger, Ellenbogen oder Ze- hen strecken und beugen	Distanzmessung unter Berücksichtigung indi- vidueller morphologi- scher Gegebenheiten	8 mm

**Tabelle 2.** Übersicht zum Ausmaß der Ausdehnung des Lippenareals in Richtung des deafferenzierten Handareals bei Armamputierten. N: Anzahl der Probanden; PS: Phantomschmerz; MEG: Magnetenzephalographie; EEG: Elektroenzephalographie; fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie; D1: Daumen; D5: kleiner Finger; ED: Euklidische Distanz; Ausmaß der Reorganisation bezieht sich auf die Ausdehnung des Lippenareals in Richtung des deafferenzierten Handareals



Während das aktive Bewegungsparadigma top-down vermittelt ist, kam in den Studien, die die Theorie maladaptiver Plastizität stützen, großteilig bottom-up vermittelte taktile Stimulation der Haut zur Anwendung. Derart unterschiedlicher Input führt im Kortex zu verschiedenen Aktivierungsmustern (Creutzfeld, 1995), so dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Frage steht. Während die kortikale Antwort infolge taktiler Stimulation relativ eindeutig dem SI zuzuordnen ist, führt das Bewegen der Phantomhand sowohl zu Aktivierungen im SI als auch im primären motorischen Kortex (MI). Dies trägt ebenfalls dazu bei, dass die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt ist. Hinzu kommt, dass sich Makin und Kollegen der fMRT bedienen, das über eine zeitliche Auflösung im Sekundenbereich verfügt, wobei kortikale Aktivität über die Zeit integriert wird, wohingegen in Studien, die die Theorie maladaptiver Plastizität untermauern, meist MEG mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich zur Anwendung kam, wobei nur eine spezifische Komponente der Aktivierung in SI berücksichtigt wurde.

Angesichts des Untersuchungsparadigmas weisen Studie 2 und Studie 3 mehr Ähnlichkeiten mit den Studien auf, die die Theorie maladaptiver Plastizität unterstützen, da während einer MEG-Messung taktile Stimulation von Lippen und Daumen stattfand und zur Einschätzung des Ausmaßes an kortikaler Reorganisation ED und Dipolstärken berücksichtigt wurden. Makin und Kollegen (2015) kritisierte die ED als Maß für kortikale Reorganisation, da diese über ein gefaltetes kortikales Volumen gemessen wird und weder anatomische Grenzen noch individuelle morphologische Gegebenheiten berücksichtigt werden. Daher untersuchte die Arbeitsgruppe Reorganisation bei Armamputierten mit einer sensomotorischen Aufgabe im fMRT mit Hilfe eines aufgefalteten Kortexmodells, mit dem die Abstände auf der Kortexoberfläche unter Berücksichtigung der individuellen Kortexfaltung gemessen werden konnte. Die Analysen ergaben, dass die Lippenrepräsentation um durchschnittlich 8 mm in Richtung des deafferenzierten Handareals verschoben war. Die Autoren betonten, dass keine Übernahme des Handareals durch das Lippenareal vorliegt, dennoch stehen die Ergebnisse dieser Studie trotz methodischer Unterschiede nicht im Kontrast zu den Ergebnissen, die der Theorie maladaptiver Plastizität zugeschrieben wurden. Dies legt nahe, dass die Theorien maladaptiver Plastizität und schmerzbedingt aufrechterhaltener Repräsentationen vereinbar sein könnten. Boström und Kollegen (2014) entwickelten eine Theorie, die beide Ansätze integriert und die von einer Koexistenz von aufrechterhaltenen

Repräsentationen deprivierter Regionen und von partiellem Mitgebrauch der deprivierten Kortexregionen durch deren kortikale Nachbarn vorschlagen. Der negative Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an kortikaler Reorganisation und der Stärke der Schmerzen im Replantat, der in Studie 2 und 3 ermittelt wurde, lässt sich ebenfalls durch (mindestens) zwei koexistente Vorgänge erklären, die sich komplementär ergänzen: Prozesse, die durch die Nervendurchtrennung oder eine unvollständige Reinnervierung angestoßen werden, und Prozesse, die durch persistierenden Schmerz bedingt sind. Das deafferenzierte Kortexareal schrumpft, während sich umliegende Areale in Richtung des deafferenzierten Areals ausdehnen (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995; Makin et al., 2015). Wäre Deafferenzierung der wichtigste Faktor bezüglich der Reorganisation und des Schmerzes, dann würde man eine positive Korrelation zwischen den Variablen erwarten. Gleichzeitig könnte persistierender Input in Form von Schmerz zu einer Aufrechterhaltung des deafferenzierten oder unvollständig reafferenzierten Areals führen (Makin, Scholz, et al., 2013). Die Stimulation des replantierten Daumens eines Patienten mit Schmerzen im Replantat würde dann zu einer Aktivierung der normalen Daumenrepräsentation führen, während bei schmerzfreien Makroreplantierten deafferenzierungsbedingte Reorganisation auftritt. Eine alternative Interpretation unserer Befunde wäre die Koexistenz einer somatosensorischen und einer nozizeptiven Landkarte, die sich räumlich stark überlagern (Mancini, Haggard, Iannetti, Longo, & Sereno, 2012). Demnach würde sich der negative Zusammenhang zwischen Schmerz und der Reorganisation im Handareal nicht auf die somatosensorische, sondern auf die nozizeptiven Landkarte beziehen. Die von uns genutzten Untersuchungsmethoden lassen eine Differenzierung zwischen den Karten nicht zu. Dies wäre durch eine spezifisch nozizeptive Stimulation möglich, die die simultane Aktivierung taktiler Afferenzen ausschließt (z.B. Laserstimulation; Iannetti, Zambreau, & Tracey, 2006).

### 3.3.3.1 KRITISCHE REFLEXION DER UNTERSUCHUNGSMETHODE

In einem Übersichtsartikel forderten Jutzeler und Ko-Autoren (Jutzeler, Curt, & Kramer, 2015) ein standardisiertes Vorgehen zur Messung von kortikaler Reorganisation. Als offensichtliche Wahl schlugen die Autoren ein Untersuchungsparadigma mit Lippenbewegungen vor, das in

Studien zu kortikaler Reorganisation nach Armamputationen bereits verwendet wurde. Nachteil einer motorischen Aufgabe ist jedoch, dass die neuronale Verarbeitung von Bewegungen sowohl Aktivierungen in den motorischen als auch in den sensorischen Kortexarealen auslöst. Infolge von Makroreplantationen ist jedoch zu erwarten, dass die zeitliche Abfolge kortikaler Veränderungen im SI deutlich anders verläuft als im primären motorischen Kortex (MI). Grund dafür ist, dass grobmotorische Funktionen einer replantierten Hand bereits vor abgeschlossener Reinnervation wiederhergestellt sind und der MI bereits frühzeitig nach der Replantation wieder neuronalen Input aus der replantierten Hand erhält, wodurch eine langfristige Reorganisation vermutlich ausbleibt (Roricht et al., 2001). Dagegen sind, wie die Studien 2 und 3 bestätigen, im SI aufgrund der allmählichen Reinnervierung mit einem Nervenwachstum von 1–3 mm pro Tag über einen längeren Zeitraum kortikale Veränderungen zu erwarten. Aus diesem Grund erscheint taktile Stimulation für die Untersuchung von kortikaler Reorganisation im SI bei Makroreplantationen unerlässlich. Dabei konnte wiederholt gezeigt werden, dass die Magnetenzephalographie gut geeignet ist, um Quellen, welche der Aktivität in den kortikalen Gyri zugrunde liegen, zu lokalisieren und plastische Veränderungen infolge von Deafferenzierung abzubilden (Birbaumer et al., 1997; Elbert et al., 1997; Flor et al., 1995; Mogilner et al., 1993; Weiss et al., 1998; Weiss et al., 2000; Yang, Gallen, Schwartz, et al., 1994; Yang, Gallen, Ramachandran, et al., 1994)

### 3.4 PRÄZISIERUNG DES SENSORISCHEN HOMUNKULUS

In Studie 4 wurden bei 18 gesunden Probanden SEF in Reaktion auf elektrokutane Stimulation der Vorder- (Dermatom L3) und Rückseite (Dermatom S2) des Oberschenkels sowie der Fußaußenseite (Dermatom S1) gemessen. In Vorbereitung auf eine geplante Studie zu kortikalen Veränderungen bei Beinreplantationen, soll als letztes Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit, anhand der Ergebnisse aus Studie 4 und vor dem Hintergrund widersprüchlicher Ergebnisse hinsichtlich der Organisation in SI, diskutiert werden, ob die in Studie 4 gefundene räumliche Sequenz der SEF-Dipole im Sinne einer somatotopen oder dermatomalen Organisation des SI zu interpretieren ist.

Für alle drei Stimulationsorte am rechten Bein konnten in medialen Bereichen der linken Hemisphäre aller Probanden Aktivierungen in SI detektiert werden, wobei die ermittelten Dipole räumlich klar voneinander abgegrenzt waren. Die Dipole, die nach Stimulation der Oberschenkelvorderseite (L3) detektiert wurden, lagen dabei im Mittel lateraler als die Dipole in Reaktion auf Fußstimulation (S1). Dieses Ergebnis ist sowohl mit Somatotopie als auch mit einer Organisation entsprechend der Dermatome vereinbar. Der Dipol, der infolge von S2-Stimulation ermittelt wurde, war inferior des Fuß-Dipols lokalisiert. Dieses Ergebnis widerspricht der homunkulären Organisation, nach der die Oberschenkelrepräsentation superior zur Fußrepräsentation liegt. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Lage der Repräsentation der Oberschenkelrückseite entspricht etwa der Lage des im Homunkulus dargestellten Repräsentationsareals der Genitalien (Penfield & Rasmussen, 1950). Interessanterweise werden Genitalien und Rückseite des Oberschenkels vom selben Spinalnerv innerviert und gehören beide zu Dermatome S2. Folglich ist das Ergebnis als Hinweis auf eine dermatomale Organisation des SI zu interpretieren. Somit bestätigte sich in dieser Humanstudie das Ergebnis der Tierstudie von Werner und Whitsel (1973), die zeigten, dass Spinalnerven in derselben Reihenfolge zum Gyrus postcentralis projizieren, wie sie in der Wirbelsäule angeordnet sind.

Mit dem Ziel, den sensorischen Homunkulus mittels MEG zu überprüfen, stimulierten Nakamura und Kollegen (1998) zahlreiche Körperstellen der rechten Körperhälfte. Dabei wurden ebenfalls Oberschenkel und Fuß stimuliert, wobei, wie bei den ursprünglichen Arbeiten von Penfield und Rasmussen (Penfield & Boldrey, 1937; Penfield & Rasmussen, 1950), nicht zwischen Vorder- und Rückseite des Oberschenkels unterschieden wurde. Daher sind die Ergebnisse der Studie von Nakamura (1998) sowohl mit einer somatotopen als auch einer dermatomalen Organisation des SI vereinbar. Weitere Untersuchungen an der unteren Extremität, bei denen SEF-Dipole infolge von elektrischer Stimulation des N. peroneus (Kakigi et al., 2000) oder des N. tibialis (Hari et al., 1993) durchgeführt wurden, können ebenfalls nicht zwischen homunkulärer und dermatomaler Organisation differenzieren. Auch die Ergebnisse bisheriger Studien mit dem expliziten Ziel, den SI auf eine mögliche dermatomale Organisation zu untersuchen, lassen sich zugunsten einer homunkulären Organisation interpretieren. Itomi und Kollegen (2000) maßten SEF infolge elektrischer Stimulation der Dermatome Th4, Th6, Th8, Th10 und Th12 am

Oberkörper. Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lage der Dipole für die verschiedenen Dermatome festgestellt werden. Tendenziell schienen die Dermatome sequenziell von lateral nach medial angeordnet zu sein, was mit der homunkulären Organisation vereinbar wäre. Der Oberkörper scheint zur Untersuchung der Organisation des SI zudem ungeeignet, da sich die Repräsentation des Oberkörpers über eine relativ kleine Kortexoberfläche erstreckt und die Dermatome stark überlappen. Castillo und Papanicolaou (2005) untersuchten die Organisation von SI mittels mechanischer Stimulation der hinteren Wade (S1), der Oberschenkelvorderseite (L3), des Oberkörpers unterhalb der Brust (Th7) sowie der Vorderseite der Schulter (C4). Da mechanische Stimulation mittels Airpuff in vorhergehenden Studien gerade in Körperregionen mit kleinen rezeptiven Feldern und entsprechend kleinen Repräsentationsarealen in SI, wie dem Oberkörper oder dem Oberschenkel, nur schwache Signale erzeugten, wählten die Autoren einen Applikator mit einem Durchmesser von 12 cm, um sich die räumliche Summation zunutze zu machen. Konsequenz dieser großen Stimulationsfläche ist jedoch, dass davon ausgegangen werden muss, dass nicht nur das beabsichtigte Dermatom stimuliert wurde, sondern ebenfalls benachbarte.

Diese Beispiele belegen, dass der methodische Ansatz von Studie 4 erstmals einen Beleg für die dermatomale Organisation des SI ermöglichte. Dennoch steht die dermatomale Organisation nicht im Widerspruch zum Homunkulus, sondern ist vielmehr als eine Präzisierung dessen zu verstehen. Penfield betonte in den ursprünglichen Arbeiten, innerhalb derer der Homunkulus entstanden ist (Penfield & Boldrey, 1937; Penfield & Rasmussen, 1950), dass sich die Stimulation der medialen Kortexoberfläche als schwierig erwies und lediglich bei wenigen Probanden möglich war. Die Empfindungen, die die Stimulation dieser Kortexbereiche auslöste, wurde zudem nicht im Detail beschrieben, so dass eine Unterscheidung zwischen Empfindungen in prä- und postaxialen Bereichen nicht möglich war. In ihrer späteren Arbeit erweiterten Penfield und Rasmussen (1950) den Homunkulus um die Repräsentation der Genitalien unterhalb der Fußrepräsentation. Diese Ergänzung unterbricht die somatotopische Sequenz des Homunkulus und entspricht einer Organisation nach Dermatomen, da, wie bereits erwähnt, die Genitalien zu Dermatom S2 gehören. In dieser Arbeit berichteten die Autoren weiter, dass die obere Extremität in einen prä- und einen postaxialen Teil eingeteilt wird und dass beide Teile durch verschieden

Spinalnerven innerviert werden. Sie vermuteten eine ähnliche Unterteilung für die untere Extremität und berichteten, dass sich bei Tierstudien, die mittels evozierter Potenziale eine Kartographie des sensorischen Kortex vornahmen, für diese prä- und postaxialen Bereiche unterschiedliche Repräsentationen zeigten, die einer seriellen Projektion der Rückenmarkssegmente auf den sensomotorischen Streifen entsprachen. Penfield und Rasmussen konnten die Unterteilung in prä- und postaxiale Gliedmaßen bei ihren Humanstudien nicht bestätigen. Sie wiesen darauf hin, dass keiner der Patienten, bei denen durch die Stimulation der medialen Oberfläche der Hemisphäre eine Reizantwort erzielt wurde, bei der Stimulation der Kortexareale zwischen Fuß- und Zehenareal und Gyrus cinguli eine Empfindung im Bein angegeben hat. Die Autoren betonten dabei, dass es ihnen nicht gelang, die inferiore versteckte Grenze des parazentralen Lappens zu stimulieren, die beim Affen mit der Repräsentation des postaxialen Beins und der Genitalien in Verbindung gebracht wurde. Im Gegensatz dazu ist das MEG dazu geeignet, kortikale Aktivität in diesen Bereichen abzubilden, so dass Studie 4 eine Erweiterung von Penfields Bemühungen darstellt. Zudem belegt Studie 4, dass die Ergebnisse von Penfields Studien an Patienten mit Epilepsie auf neurologisch unauffällige Personen übertragen werden können.

Hinsichtlich Studie 4 ist zu berücksichtigen, dass zwei unabhängige Messungen durchgeführt wurden, wobei in Messung 1 die Dermatome L3 und S1 und in Messung 2 die Dermatome S2 und S1 stimuliert wurden. Dadurch kann die Lage der Dipole für L3 und S2 nur in Relation zum Dipol für S1 interpretiert werden. Günstiger wäre eine Stimulation aller drei Stimulationssorte innerhalb einer Messung, um auch einen direkten Vergleich zwischen den Dipolen für L3 und S2 zu ermöglichen. Durch eine weitere Elektrode, die zusätzliche Artefakte erzeugt, könnte sich jedoch das Signal-to-Noise-Ratio verschlechtern. Stattdessen wäre auch eine zusätzliche dritte Messung denkbar, während der die Dermatome S2 und L3 stimuliert werden. Auf diese wurde in Studie 4 verzichtet, da der zusätzliche zeitliche Aufwand einer weiteren Messung als unzumutbar für die Probanden eingeschätzt wurde.

Eine Schwierigkeit bei der Stimulation von Dermatomen stellt die Überlappung mit benachbarten Dermatomen dar, wodurch es Hautbereiche gibt, die von mehr als einem Spinalnerv innerviert werden (Lee et al., 2008). Die Stimulationssorte in Studie 4 wurden auf der Grundlage verschiedener Dermatomkarten (Kahle & Frotscher, 2009; Lee et al., 2008) so ausgewählt, dass

die Stimulation in der Mitte eines Dermatoms erfolgte, wo eine Überlappung mit anderen Dermatomen unwahrscheinlicher ist. Aufgrund großer interindividueller Unterschiede ist es dennoch möglich, dass nicht bei jedem Probanden, der in Studie 4 untersucht wurde, zwei verschiedene Dermatome am Oberschenkel stimuliert wurden. Das Ergebnis, dass räumlich klar unterscheidbare Dipole ermittelt wurden, spricht jedoch dafür, dass die Stimulation im Mittel wie beabsichtigt erfolgte.

Die Erkenntnis, dass die Organisation im SI der Reihenfolge entspricht, in der die Spinalnerven in der Wirbelsäule angeordnet sind, hat keine Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse der Studien 2 und 3, die unter der Annahme einer homunkulären Organisation durchgeführt wurden. In beiden Studien wurde die kortikale Antwort infolge Daumen- und Lippenstimulation untersucht. Ausgehend vom sensorischen Homunkulus wird ebenso wie bei dermatomaler Organisation erwartet, dass das Repräsentationsareal der Lippe auf dem postzentralen Gyrus superiorer und medialer liegt als das Repräsentationsareal des Daumens. Folglich sind die Studien 2 und 3 sowohl mit dem Homunkulus als auch mit einer dermatomalen Organisation vereinbar.

Jeder Replantation geht eine traumatische Amputation voraus, die Veränderungen in der Körperperipherie und im zentralen Nervensystem verursacht. Amputationsbedingte Veränderungen sind bereits gut untersucht. Es existieren beispielsweise zahlreiche Untersuchungen zu kortikalen Veränderungen in den sensomotorischen Kortexen und deren Zusammenhang mit Phantomschmerz (Flor et al., 1995; Flor et al., 1998; Karl, Birbaumer, Lutzenberger, Cohen, & Flor, 2001; Kikkert et al., in press; Makin, Scholz, et al., 2013; Makin et al., 2015; Preissler et al., 2013; Siemionow & Mendiola, 2010), sowie zu Genese und Therapie von Phantomschmerzen (Diers, Christmann, Koeppe, Ruf, & Flor, 2010; Diers & Flor, 2013; Dietrich et al., 2018; Dietrich et al., 2012; Flor, 2008; Flor et al., 2006; Foell, Andoh, et al., 2014; Foell, Bekrater-Bodmann, et al., 2014).

Ist nach einer traumatischen Amputation eine Makroreplantation möglich, muss diese innerhalb der ersten 68 Stunden der Amputation erfolgen. Die Replantation selbst und die daraufhin einsetzende allmähliche Reinnervierung stoßen ihrerseits ebenfalls zahlreiche Prozesse an, die im Detail noch nicht bekannt sind. Zu erwarten sind dabei periphere Veränderungen durch operative Eingriffe und physiotherapeutische Maßnahmen, die sich ebenso auf zentrale Prozesse auswirken wie die allmähliche Reinnervierung der durchtrennten Nerven. Die Studien der vorliegenden Arbeit erweitern den wissenschaftlichen Kenntnisstand zu Prozessen, die durch Makroreplantationen angestoßen werden, um Erkenntnisse zu peripheren und zentralen Veränderungen, die nach weitgehend abgeschlossener Reinnervierung festzustellen sind. Es konnte gezeigt werden, dass nach Makroreplantation einer oberen Extremität langfristig Defizite in der Somatosensation der replantierten Hand bestehen bleiben (Studie 1), die mit kortikalen Veränderungen im SI einhergehen (Studien 2 und 3). Die Defizite in der Somatosensation betreffen hauptsächlich die Wahrnehmung nicht schmerzhafter Reize, während die Wiederherstellung der Nozizeption erfolgreich war. Die überdauernden Schmerzen im Replantat, die die Makroreplantationspatienten berichteten, können also nicht auf eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit im replantierten Areal zurückzuführen sein. Die in den Studien 2 und 3 gefundenen kortikalen Veränderungen



betreffen sowohl das Repräsentationsareal der replantierten Hand als auch benachbarte Repräsentationen. Obwohl Studie 1 eine teilweise Wiederherstellung der Somatosensation belegt, ist das Ausmaß an kortikaler Reorganisation bei Replantierten nicht geringer als bei Amputierten, bei denen keine Reizweiterleitung aus der Hand in den SI mehr erfolgt. In den Studien 2 und 3 zeigte sich weiterhin, dass stärkere Schmerzen im Replantat mit einem geringeren Ausmaß kortikaler Reorganisation im Handareal kontralateral zur Replantation einherging. Dieses Ergebnis entspricht den Befunden aus Studien an Amputierten, die darauf hindeuten, dass Phantomschmerz zur Aufrechterhaltung der Repräsentation des deafferenzierten Körperteils beiträgt. Der Befund aus Studie 1, dass Schmerzen im Replantat nicht durch eine veränderte nozizeptive Verarbeitung zustande kommen, legt gemeinsam mit dem Befund aus den Studien 2 und 3 nahe, dass die Schmerzen im Replantat hinsichtlich der Auswirkungen auf die Organisation in SI mit Phantomschmerzen vergleichbar sind. Beim Zusammenspiel von Schmerzen und kortikaler Reorganisation scheinen sich zwei unabhängige Mechanismen komplementär zu ergänzen (Bostrom et al., 2014; Preissler et al., 2013): 1. Deafferenzierungsbedingte maladaptive Plastizität und 2. schmerzbedingte Aufrechterhaltung der Repräsentation des deafferenzierten Körperteils.

Aus dem Zusammenspiel der Ergebnisse aus Studie 1 und den Studien 2 und 3 ergibt sich auch, dass bei der Gruppe der Makroreplantierten der Grad der erfolgreichen Reinnervierung womöglich als dritter Einflussfaktor berücksichtigt werden muss: Die Ursache für die mittels QST festgestellten somatosensorischen Defizite ist vermutlich eine unvollständige Reinnervierung der rekonstruierten Armnerven. Je größer die mittels QST festgestellten Defizite, desto weniger erfolgreich war die Reinnervierung, und desto stärker reduziert oder ungeordnet sollte der afferente Zustrom in den SI sein. Reduzierter Input in SI wurde in zahlreichen Untersuchungen als Ursache für maladaptive Plastizität identifiziert (Elbert & Rockstroh, 2004; Elbert et al., 1997; Flor et al., 1995; Makin et al., 2015; Merzenich et al., 1984), so dass das Ausmaß an Reorganisation, der auf reduzierten Input in SI zurückzuführen ist, bei Replantierten nicht allein durch die Deafferenzierung bedingt ist, sondern ebenfalls vom Erfolg der Reinnervierung abhängig sein sollte. Zudem konnten anhand der Repräsentationsareale von Oberschenkel und Fuß die Kenntnisse zur Organisation des SI dahingehend präzisiert werden, dass prä- und postaxiale Bereiche des

Oberschenkels distinkte Repräsentationsareale in SI aufweisen, was für eine dermatomale Organisation spricht. Diese Erkenntnis hat Konsequenzen für die Untersuchung kortikaler Veränderungen nach Beinreplantation, die in Kapitel 2.5.2 beschrieben werden.

#### 4.1 LIMITATIONEN

Im vorangehenden Abschnitt wurde bereits erwähnt, dass in den Studien der vorliegenden Arbeit Probanden untersucht wurden, bei denen die Replantation soweit zurücklag, dass die Reinnervierung weitgehend abgeschlossen war. Um Prozesse zu untersuchen, die ab dem Zeitpunkt der traumatischen Amputation bis zur vollständigen Reinnervierung ablaufen, müsste eine Längsschnittstudie durchgeführt werden, die möglichst frühzeitig nach der Replantation beginnt und über mindestens 2 Jahre regelmäßige Messzeitpunkte einschließt (s. Kapitel 2.5.2).

Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Arbeit ergibt sich aus der Heterogenität der Gesamtstichprobe der hier untersuchten Makroreplantationspatienten. Da große interindividuelle Unterschiede hinsichtlich Verletzungsart (Quetsch- oder Schnittverletzung, teilweiser Plexusausriss) und Amputationshöhe vorlagen, war die Bildung differenzierter, statistisch relevanter Untergruppen entsprechend dieser Merkmale nicht möglich. Dadurch bleibt der Einfluss der Amputationshöhe und -art auf die Somatosensation der Hand und auf das Ausmaß an kortikaler Reorganisation unbeantwortet. Je proximaler die Replantation erfolgte, desto mehr Zeit nimmt die Reinnervierung in Anspruch und desto größer ist die Gefahr für fehlgeleitetes Nervenwachstum, das die Wiederherstellung der afferenten Weiterleitung stören könnte. Ebenso bleibt die Frage offen, ob sich die peripheren und zentralen Veränderungen von Personen mit Replantation der dominanten Hand von denen mit Replantation der nicht dominanten Hand unterscheiden. Dies sollte Gegenstand breiterer Untersuchungen sein, die die Betrachtung von Unterschieden in Subgruppen zulassen. Dabei sollten die Ergebnisse in Relation zu an Kontrollprobanden erhobenen Daten berücksichtigt werden, um einschätzen zu können, ob die beobachtete Reorganisation allein durch Deafferenzierung zu erklären sind oder ob auch nutzungsabhängige kortikale Veränderungen in der Hemisphäre ipsilateral zur Replantation festzustellen sind (Hashimoto et al., 2004; Makin, Cramer, et al., 2013). Außerdem kann mit Hilfe von QST an

einer Kontrollstichprobe abgeschätzt werden, ob eine mögliche nutzungsabhängige Reorganisation mit funktionellen Gewinnen auf der intakten Seite einhergehen. Diese könnten aufgrund von Deckeneffekten in Studie 1 unentdeckt geblieben sein. Derartige Veränderungen können ebenfalls mit einer Längsschnittuntersuchung aufgedeckt werden.

Unberücksichtigt geblieben sind in der vorliegenden Arbeit zudem mögliche Reorganisationsprozesse im MI infolge von Replantation. Vor allem in Fällen, in denen die Amputation proximal derjenigen Muskeln erfolgt, welche die Hand kontrollieren, ist zu erwarten, dass die im MI ablaufenden Reorganisationsprozesse von den im SI ablaufenden Prozessen stark abweichen. Es ist zu vermuten, dass aufgrund der intakten Muskeln normale Aktivierungsmuster im MI vergleichsweise schnell wiederhergestellt sind und Reorganisation im MI folglich deutlich geringer ausfällt als im SI (Bjorkman, Waites, Rosen, Lundborg, et al., 2007; Brenneis et al., 2005; Giroux, Sirigu, Schneider, & Dubernard, 2001; Neugroschl et al., 2005). Geeignet wäre zur Untersuchung funktioneller Reorganisation im MI Bewegungen der Lippe (Jutzeler et al., 2015) und Hände bei zeitgleicher Durchführung einer funktionellen Magnetresonanztomographie zur Aufzeichnung kortikaler Aktivität.

## 4.2 AUSBLICK

Die vorliegende Arbeit ergänzt den wissenschaftlichen Kenntnisstand um grundlegendes Wissen über peripher und zentral zu beobachtende Veränderungen bei Makroreplantierten, bei denen die Reinnervierung der verletzten Armnerven weitgehend abgeschlossen ist. Aufbauend auf dieser Arbeit sollten künftige Studien a) Informationen über die Prozesse liefern, die mit der Replantation beginnen und über die allmähliche Reinnervierung andauern und b) Ansätze zur Verbesserung der sensorischen und motorischen Funktionalität der replantierten Arme und Hände hervorbringen. Außerdem sollten c) die Ergebnisse aus Studie 4 bei Untersuchung von kortikalen Veränderungen nach Beinreplantation berücksichtigt werden.

Prozesse, die von der traumatischen Amputation und unmittelbar nachfolgenden Replantation angestoßen und durch allmähliche Reinnervierungsprozesse verändert werden, können nur in Längsschnittstudien untersucht werden. Wiederholte QST-Testungen, die frühestmöglich nach

der Replantation begonnen werden, könnten Aufschluss über die Reihenfolge geben, in der somatosensible Funktionen wiederhergestellt werden. Methodische Reliabilitätsstudien konnten bereits zeigen, dass die QST geeignet ist, um Therapiefortschritte in klinischen Studien zu erfassen (Geber et al., 2011; Nothnagel et al., 2017). Da bekannt ist, dass regenerierende Fasern zunächst keine Myelinscheide haben, ist zu erwarten, dass sich C-Faser vermittelte sensorische Funktionen am schnellsten erholen. Sollten die QST-Ergebnisse den Erwartungen nicht folgen, könnte dies als Ansatz dienen, um mögliche andere Faktoren zu identifizieren, die die Wiedererlangung der Handsensibilität beeinflussen. Zudem könnten Art und Dauer rehabilitativer Maßnahmen entsprechend angepasst werden. Darüber hinaus könnten frühzeitige QST-Testungen Aufschluss darüber geben, welche Art der Stimulation zur längsschnittlichen Untersuchung kortikaler Reorganisation in SI empfehlenswert ist. Hinsichtlich kortikaler Reorganisation in SI sollte geprüft werden, ob die Ergebnisse von Björkman repliziert werden können, die zeigten, dass die Stimulation von Fingern der replantierten Hand wenige Wochen nach der Replantation zunächst zu einer ipsilateralen, wenig später zu einer bilateralen und schließlich zu einer kontralateralen Reizantwort in SI führten (Bjorkman, Waites, Rosen, Lundborg, et al., 2007). Unter Verwendung einer motorischen Aufgabe bliebe weiterhin zu untersuchen, ob auch im MI Reorganisationsprozesse zu beobachten sind und inwiefern sich diese in der zeitlichen Abfolge von den potenziellen Veränderungen im SI unterscheiden. Darüber hinaus könnte eine Längsschnittuntersuchung zu den funktionellen Veränderungen in den sensomotorischen Kortexarealen Aufschluss darüber geben, ob deafferenzierungsbedingte maladaptive Plastizität und schmerzbedingte Aufrechterhaltung (zuvor) deafferenzierter Repräsentationen unabhängig ablaufende Prozesse darstellen.

Die neuen Erkenntnisse, die sich aus den eben beschriebenen zukünftigen Studien gewinnen lassen, könnten möglicherweise die Entwicklung von Strategien zu Verbesserung des funktionellen Ergebnisses fördern. Mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der sensorischen und motorischen Funktionalität replantierten Extremitäten sind a) die Verbesserung mikrochirurgischer Techniken oder die Entwicklung neuer Verfahren, die eine erfolgreichere Reinnervation ermöglichen oder b) neue theoretisch fundierte therapeutische Ansätze. Einem solchen neuen thera-

peutischen Ansatz könnte die *Constraint induced movement therapy* (CIMT) als Grundlage dienen, die aus der Therapie von Schlaganfallpatienten bekannt ist. Wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt, beobachtete Taub, dass Schlaganfallpatienten, die zu Beginn der Rehabilitation Schwierigkeiten beim Gebrauch der betroffenen Hand hatten, dazu neigten die Funktionseinbußen hinzunehmen statt die Hand langfristig zu trainieren. Der frühzeitige Beginn physio- und ergotherapeutischer Behandlungen nach Makroreplantationen begünstigt möglicherweise erlernten Nicht-Gebrauch, da die gewünschten Behandlungserfolge aufgrund der unvollständigen Reinnervierung auch nach mehreren Monaten Trainings ausbleiben. Das sensomotorische Training im Rahmen der CIMT könnte zu einer Verbesserung der somatosensiblen Funktion beitragen und dadurch motorische Funktionsverbesserung ermöglichen, die in alltagsnahen Übungen trainiert werden. Zu prüfen bleibt weiterhin, ob die potentielle Verbesserung der Funktionalität replantierter Hände und Arme, wie bei Schlaganfallpatienten, mit kortikalen Veränderungen verbunden ist (Bauder, Taub, & Miltner, 2001; Liepert et al., 2000; Liepert et al., 1998; Miltner, Bauder, Sommer, Dettmers, & Taub, 1999). Sollte der Zusammenhang zwischen Schmerzen im Replantat und kortikaler Reorganisation vergleichbar sein mit dem Zusammenhang zwischen Phantomschmerz und kortikaler Reorganisation bei Amputierten, dann könnte die CIMT - entsprechend der Auswirkungen verhaltensrelevanter sensorischer Stimulation bei Amputierten - zu einer Linderung der Schmerzen im Replantat beitragen.

Wie bereits erwähnt, wurde Studie 4 in Vorbereitung der Untersuchung zentraler Veränderungen nach Beinreplantation durchgeführt. Die Erkenntnis, dass der SI in seiner Organisation der Reihenfolge der Spinalnerven in der Wirbelsäule entspricht, hat Konsequenzen für die Untersuchungen von Veränderungen im SI, die nach Beinreplantationen auftreten. Analog zu Studie 2 und Studie 3, die sich mit kortikalen Veränderungen bei Armreplantierten untersuchten, sollten dabei das Repräsentationsareal des Fußes im SI sowie benachbarte Repräsentationen untersucht werden. Dabei zeigten Studie 4, sowie Voruntersuchungen zu dieser, dass die Quellenlokalisation infolge von elektrischer Stimulation im Vergleich zu taktiler Stimulation erfolgreicher ist. Schätzungen der räumlichen Auflösung mittels Konfidenzvolumen der SEF-Dipole waren in Studie 4 für den Fuß besser als für den Oberschenkel, was sich durch eine geringere Rezeptordichte im Oberschenkel und ein entsprechend kleineres Repräsentationsareal in SI erklären

lässt. Auch Nakamura (1998), der Knie und Oberschenkel stimulierte, berichtete Schwierigkeiten bei der Quellenlokalisation hinsichtlich dieser Körperstellen. Die Gütekriterien (goodness of fit, Dipolstärke und Konfidenzvolumen) sprechen dafür, Stimulation der Fußaußenseite und damit des Dermatom S1 in der nachfolgenden Studie beizubehalten. Um zu entscheiden, welche Körperstellen zur Untersuchung benachbarter Repräsentationen stimuliert werden sollten, muss geprüft werden, ob die Ergebnisse aus Studie 4 repliziert werden können. Sollte dies der Fall sein, ist zu berücksichtigen, dass, anders als der Homunkulus impliziert, nicht Oberschenkel und Genitalien, sondern Oberschenkelvorder- und -rückseite stimuliert werden. Empfehlenswert ist für die Untersuchung kortikaler Veränderungen im SI von Beinreplantierten der Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe, die hinsichtlich Geschlecht und Alter der Patientengruppe entspricht. Dieser Vergleich ermöglicht eine Aussage darüber, ob die kortikalen Unterschiede zwischen den Hemisphären der Replantierten einzig auf Deafferenzierung und Schmerzen zurückzuführen sind, oder ob Hinweise auf kortikale Reorganisation in der Hemisphäre ipsilateral zur Replantation festzustellen sind.

Da eine empfindsame Fußsohle ausschlaggebend dafür ist, ob eine Beinreplantation einer Prothesenversorgung überlegen ist, sollte in einer weiteren Studie an Patienten mit erfolgreicher Beinreplantation entsprechend Studie 1 ein umfassendes somatosensorisches Funktionsprofil für replantierte Füße erstellt werden. Zur Rechtfertigung des erhöhten zeitlichen und finanziellen Aufwands bei Replantationen bleibt zudem zu prüfen, ob replantierte Beine hinsichtlich Somatosensation, motorischer Funktionalität und Schmerzen auch Prothesen mit somatosensorischem Feedback überlegen sind.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

---

Nach traumatischen Amputationen wird zur Erhalt der körperlichen Integrität und um häufige negative Konsequenzen, wie Stumpf- und Phantomschmerzen sowie Angst und Depressionen zu vermeiden, eine chirurgische Wiederangliederung (Replantation) des abgetrennten Körperteils angestrebt. Während die Operationstechniken seit den ersten Replantationen in den 1960er Jahren dank mikrochirurgischer Errungenschaften zunehmend verbessert wurden und die Überlebensraten stiegen, blieb die Funktionalität der Replantate hinter den Erwartungen zurück. Die vorliegende Arbeit wollte durch den Gewinn neuer Erkenntnisse hinsichtlich replantationsbedingter Veränderungen in der Peripherie sowie auf zentraler Ebene dazu beitragen, Erklärungsansätze für funktionelle Defizite nach Replantationen zu entwickeln. Dabei widmeten sich die Studien 13 den peripheren und zentralen Veränderungen nach Makroreplantationen der oberen Extremität, während Studie 4 die Untersuchung zentraler Veränderungen nach Beinreplantation vorbereitete.

Da die motorische Funktionalität von der Wiederherstellung der somatosensiblen Funktion abhängt, wurde in Studie 1 ein somatosensorisches Funktionsprofil sowohl für die replantierte als auch für die intakte Hand erstellt. Die standardisierte Testung aller somatosensibler Submodalitäten zeigte, dass auch Jahre nach der Replantation noch Defizite in der Wahrnehmung nicht schmerzhafter thermischer und mechanischer Reize bestanden, wohingegen die Wahrnehmung schmerzhafter Stimuli fast vollständig wiederhergestellt war. Die Konstellation, in der sich die somatosensiblen Defizite zeigten, wichen deutlich von den Funktionsprofilen ab, die für andere neuropathische Syndrome, insbesondere auch für periphere Nervenverletzungen, erstellt wurden. Somit kann das somatosensorische Funktionsprofil, das in Studie 1 ermittelt wurde, als spezifisch für Patienten mit Makroreplantationen der oberen Extremität gelten. Die Ursache für diese somatosensorischen Defizite liegen vermutlich in einer unvollständigen oder fehlgeleiteten Reinnervation. Fortschritte in der Mikrochirurgie könnten möglicherweise eine erfolgreichere Reinnervation begünstigen und sich somit positiv auf die somatosensible Funktion replantierter Extremitäten auswirken.

Die Untersuchung zentraler Veränderungen bei Patienten mit Makroreplantation einer oberen Extremität stützte sich auf zahlreiche Untersuchungen von kortikalen Reorganisationsprozessen bei Armamputierten. Diese Studien belegten einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß kortikaler Reorganisation und der Schmerzstärke. In Studie 2 und 3 wurden neben Schmerzen im Replantat ebenfalls untersucht, ob im SI Hinweise auf kortikale Reorganisationsprozesse nachweisbar sind. Dazu wurden somatosensorisch-evozierte Magnetfelder analysiert, die in Reaktion auf beidseitige pneumatische Stimulation von Daumen und Lippe gemessen wurden. Im Vergleich zur Hemisphäre ipsilateral zur Replantation zeigten sich kontralateral sowohl im Lippen- als auch im Handareal signifikante Veränderungen der funktionellen Organisation. Das Ausmaß der Reorganisation im Handareal hing dabei negativ mit der Stärke der Schmerzen im Replantat zusammen. Personen, die nur geringe Schmerzen erlebten, zeigten dabei ein größeres Ausmaß an kortikaler Reorganisation. Dieses Ergebnis deutet auf das Zusammenspiel von (mindestens) zwei komplementären Mechanismen hin: 1. Durch die Deafferenzierung bricht der afferente Zustrom zum Handareal in SI ab, wodurch sich benachbarte Repräsentationen in Richtung des deafferenzierten Areals ausdehnen. 2. Überdauernde Schmerzen tragen dazu bei, dass die Repräsentation des (zuvor) deafferenzierte Körperteils aufrechterhalten bleibt. Die Prozesse, die nach einer traumatischen Amputation mit unmittelbar nachfolgender Replantation einsetzen, weisen große Ähnlichkeiten mit den Veränderungen auf, die an Amputierten gefunden wurden. Unterschiede hinsichtlich der Lage der Dipole zwischen Amputierten und Replantierten sind vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Reinnervierung, durch die der afferente Input in SI steigt, ebenfalls mit zentralen Veränderungen verbunden ist. Da, trotz wiederhergestellter Nozizeption, Schmerzen im Replantat bestehen, die einen Zusammenhang mit dem Ausmaß an Reorganisation aufweisen, könnte verhaltensrelevantes sensomotorisches Training, das sich bei Amputierten als phantomschmerzlindernd erwies, auch zu einer Schmerzlinderung im replantierten Areal führen.

Studie 4 wollte Unstimmigkeiten in der Literatur hinsichtlich der Organisation des SI klären, was für die Untersuchung zentraler Veränderungen nach Beinreplantation relevant ist. Bei 18 Probanden wurden während einer MEG-Messung drei verschiedene Dermatome an Oberschenkelvorder- und -rückseite stimuliert, um zu prüfen, ob die räumliche Sequenz der so ermittelten



Dipole mit einer Organisation entsprechend der Dermatome oder mit dem Homunkulus vereinbar ist. Für alle drei Stimulationsorte wurden räumlich klar voneinander abgegrenzte Dipole ermittelt. Während nach dem Homunkulus der Oberschenkel superior und medial zum Fuß repräsentiert ist, lag der Dipol, der infolge einer Stimulation der Oberschenkelrückseite ermittelt wurde, inferior zum Fuß. Da der Homunkulus nicht zwischen Oberschenkelvorder- und -rückseite differenziert und die Kortexregion, deren Stimulation eine Empfindung in der Oberschenkelrückseite mit der invasiven Technik, die dem Homunkulus zugrunde liegt, nur schwer zu erreichen ist, ist die Erkenntnis, dass die Organisation des SI der Reihenfolge entspricht, in der die Spinalnerven in der Wirbelsäule angeordnet sind, als eine Präzisierung des sensorischen Homunkulus zu verstehen. Bei der Untersuchung zentraler Veränderungen nach Beinreplantation zusätzlich zum Fuß nicht, wie der Homunkulus impliziert, Oberschenkel und Genitalien zu stimulieren, sondern Oberschenkelvorder- und -rückseite.

Die vorliegende Arbeit lieferte erstmals Erkenntnisse über die Auswirkungen der durch Amputation, Replantation und Reinnervierung bedingten Prozesse auf Wahrnehmung und zentrale Verarbeitung von Reizen, die auf Haut des replantierten Körperteils aufgebracht wurden. Diese Erkenntnisse erweitern zum einen die Forschung zu amputationsbedingten Veränderungen der kortikalen Organisation, indem das zuvor deafferenzierte Areal direkt untersucht wurde, und liefern möglicherweise neue Ansätze zur Verbesserung der operativen und rehabilitativen Maßnahmen, die nach Makroreplantation angezeigt sind

## 6 SUMMARY

---

Replantation after traumatic amputations is pursued whenever possible as replantation maintains body integrity and prevents frequent negative consequences of amputation such as stump and phantom limb pain, anxiety or depression. Microsurgical techniques have been increasingly refined since the first successful replantations in the 1960s, though the expected improvements in somatosensory and motor function of replanted extremities have not been achieved. The present thesis aimed at gaining knowledge about peripheral and central changes caused by replantation and successive reinnervation which might be used as a basis for the development of new or improved approaches to achieve better functional outcome after replantation. Peripheral and central changes after replantation at the upper extremity were addressed in studies 13, while study 4 was designed as a preliminary examination to the investigation of cortical changes that occur in response to leg replantation.

As motor function is known to be restricted by somatosensory function, a comprehensive evaluation of the somatosensory function of replanted arms was presented in study 1. Standardized tests that covered all somatosensory submodalities showed substantial deficits in detecting non-painful thermal and mechanical stimuli even many years after replantation, while nociception was almost entirely restored. The pattern of somatosensory deficits showed distinct differences from the somatosensory profiles that had been identified for patients suffering from other neuropathic conditions. Therefore, somatosensory profile that was found in study 1 can be considered specific for macroreplantation patients. The cause for the persisting somatosensory deficits can probably be attributed to an only partially successful reinnervation. New or more refined surgical or post-surgical approaches are needed that improve the success of reinnervation and thereby also improve the sensory outcome.

The investigation of central changes after arm replantation was based on studies in arm amputees that showed that deafferentation caused by the amputation leads to changes in the functional organization of the primary somatosensory cortex (SI). These studies showed that the extent of cortical reorganization was related to the experienced pain intensity. Studies 2 and 3 investigated persisting pain in the replanted arm as well as potential cortical reorganization in the

SI of replanted patients. We analyzed somatosensory evoked magnetic fields in response to bilateral pneumatic stimulation of thumbs and the corners of the lower lip. Signs for cortical reorganization were found in the hemisphere opposite to the replantation, both in the lip and the hand area of the SI. The extent of cortical reorganization was larger in patients who reported less pain in the replanted arm. This negative relationship between pain intensity and the extent of cortical reorganization points to the interplay of at least two complementary mechanisms: a) Deafferentation causes a decrease of input in SI which leads to an expansion of the neighboring representation areas towards the deafferented hand area b) Persistent pain maintains the representation of the (formerly) deafferented hand area. Thus, the central changes found after replantation are very similar to the central changes found in amputees. Differing dipole locations that were found between the groups are likely a consequence of the reinnervation in replanted patients as input in SI increases with reinnervation which influences its functional organization. As pain in the replanted extremity, that persists despite nearly restored nociception, correlated with the extent of cortical reorganization in SI, sensorimotor training of the replanted hand might achieve pain relief in the replanted arm as is shown in amputees with phantom limb pain.

Study 4 was designed to differentiate between SI organization according to somatotopy or to dermatomes as earlier research suggested deviations from the SI organization implied by the homunculus with regard to certain body parts. Three different dermatomes on the front and the back of the thigh as well as on the foot were stimulated while somatosensory evoked magnetic fields were measured. For each of the three stimulation sites, spatially distinct dipole locations were found. The representation of the back of the thigh was located inferior to the foot representation in SI whereas the front of the thigh was located laterally to the foot representation. This observation indicates that the organization of the SI areas representing the lower extremity rather follows a dermatomal organization of spinal nerves than the map of neighboring body parts depicted by the somatosensory homunculus. Yet, the results of study 4 are not necessarily in opposition to the homunculus as no difference was made between the front and the back of the thigh in the original work by Penfield and Rasmussen. The invasive method used in the original work did not allow the stimulation of the cortex region that would elicit sensation at the back of the

thigh. Using the advantages of brain imaging techniques, we were able to refine the sensory homunculus by showing that the organization in SI equals the sequence of spinal nerves in the vertebral column. This finding must be considered for the investigation of cortical changes after leg replantation. While stimulation according to the homunculus would suggest stimulation of foot, thigh and genitalia, study 4 implies stimulation of the foot and the front and back of the thigh to estimate potential changes in the foot representation and in adjacent areas.

The studies of the present thesis provided new insight in the consequences of processes taking place after replantation of traumatically amputated body parts and subsequent gradual reinnervation on somatosensation and central processing of stimuli applied to the skin of the replanted body part. Thereby, the present thesis expands the knowledge about cortical changes induced by amputation by directly investigating changes in the formerly deafferented hand area and possibly facilitates the development of new approaches to improve operative and rehabilitative methods with the aim of achieving better functional outcomes after macroreplantation.

Anlage

PUBLIKATIONEN

## ÜBERSICHT DER PUBLIKATIONEN

---

### PUBLIKATION I

Titel: Quantitative sensory testing after macroreplantation: evidence for a specific somatosensory profile

Autoren: Kathrin Blume, Juliane Racz, Marcel Franz, Caroline Dietrich, Christian Puta, Reinhard Friedel, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiß

Bearbeitungsstand: Veröffentlicht in PAIN (2018)

### PUBLIKATION II

Titel: Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study

Autoren: Kathrin Blume, Caroline Dietrich, Ralf Huonker, Theresa Götz, Elisabeth Sens, Reinhard Friedel, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiß

Bearbeitungsstand: Veröffentlicht in BRAIN (2014)

### PUBLIKATION III

Titel: Persistierende Schmerzen und kortikale Reorganisation nach Makroreplantationen der oberen Extremität

Autoren: Kathrin Blume, Caroline Dietrich, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiß

Bearbeitungsstand: Veröffentlicht in Frontiers in Der Schmerz (2018)

### PUBLIKATION IV

Titel: Dermatomal Organization of SI Leg Representation in Humans: Revising the Somatosensory Homunculus

Autoren: Caroline Dietrich\*, Kathrin Blume\*, Marcel Franz, Ralf Huonker, Maria Carl, Sandra Preißler, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H. R. Miltner, Thomas Weiss

Bearbeitungsstand: Veröffentlicht in Cerebral Cortex (2017)

\* Die Autoren teilen sich die Erstautorenschaft.

## PUBLIKATION I

### Quantitative sensory testing after macroreplantation: evidence for a specific somatosensory profile

Kathrin Blume, Juliane Racz, Marcel Franz, Caroline Dietrich, Christian Puta, Reinhard Friedel, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiß

Status: Veröffentlicht in *PAIN* (2018), 159(7): 1289–1296.





# Quantitative sensory testing after macroreplantation: evidence for a specific somatosensory profile

Kathrin R. Blume<sup>a</sup>, Juliane Racz<sup>b</sup>, Marcel Franz<sup>a</sup>, Caroline Dietrich<sup>a</sup>, Christian Puta<sup>c</sup>, Reinhard Friedel<sup>b</sup>, Gunther O. Hofmann<sup>b,d</sup>, Wolfgang H.R. Miltner<sup>a</sup>, Thomas Weiss<sup>a,\*</sup>

## Abstract

A comprehensive functional recovery is one of the criteria for successful replantation of an amputated limb. Functionality of a replanted limb is strongly dependent on its regained sensibility. In previous studies concerning the sensibility of replanted limbs, only a few somatosensory submodalities were examined in small samples. The purpose of this study is to provide a full pattern of somatosensory symptoms after replantation. Quantitative sensory testing was performed according to a standardized protocol in a sample of 15 patients who underwent replantation of their upper limb proximal to the radiocarpal joint (macroreplantation). Results indicate that most of these patients showed a specific somatosensory profile characterized by thermal and mechanical hypoesthesia and hyperalgesia in response to pressure pain, whereas no single case of hyperalgesia to heat pain occurred. This distinct profile of impaired somatosensation shares some features of the somatosensory profile of neuropathic pain syndromes. Patients' limbs that were replanted many years before the present quantitative sensory testing showed more sensory deficits than patients with more recent replantations. This knowledge might be helpful in the development of more specific and more successful rehabilitation programs with replanted patients and improves the behavioral function of the replanted limb.

**Keywords:** Quantitative sensory testing, Macroreplantation, Somatosensation, Neuropathic pain, Nerve injury

## 1. Introduction

Traumatic amputations of the upper extremity are severe injuries with extensive consequences for patients' personal and professional lives. In most cases, the loss of a limb is strongly associated with the experience of phantom limb pain,<sup>6,7,16,35,36</sup> loss of body integrity,<sup>10,12</sup> depression, and anxiety.<sup>4,5</sup> However, these consequences can be reduced or even prevented by replantation of the amputated limb in a substantial number of amputees. Replantation is recommended as the method of choice whenever possible since the development of severe chronic pain and mental health problems was avoided by replantation in about 10% of patients with traumatic limb amputation.<sup>13,20</sup> However, a large number of patients still experience persistent moderate pain

in the replanted hand or arm.<sup>3,38</sup> A recent study indicated<sup>34</sup> that such pain might be strongly associated with poor behavioral functionality of the replanted limb. Although the functionality of smaller replanted body parts, eg, fingers, can be restored successfully, macroreplantation of an upper extremity proximal to the radiocarpal joint constitutes a big challenge for the restoration of sensory and motor functions.<sup>13</sup> Although fine motor skills might not be fully restored, the functional benefits of macroreplantation can exceed those of a prosthesis.<sup>10,12</sup> Behavioral functionality is decisively determined by the quality of sensory input, and the recovery of fine motor function is often restricted by severe sensory deficits. The impact of amputation on somatosensation is immense,<sup>7</sup> and deficits of sensation usually remain after successful revascularisation and reinnervation in macroreplanted patients.<sup>19,30,31,37</sup> So far, only a few studies evaluated the sensibility of somatosensation after macroreplantation. All these studies demonstrated sensory deficits. However, these studies only assessed a few somatosensory submodalities such as 2-point discrimination,<sup>19,32,37</sup> mechanical<sup>19,31,37</sup> and thermal detection thresholds,<sup>37</sup> and mechanical and thermal pain thresholds.<sup>19,37</sup> To our knowledge, a comprehensive evaluation of the somatosensory sensibility after macroreplantation has not been performed yet. Thus, this study aims to assess the somatosensory capacity of individuals with macroreplantation of an upper limb, ie, the loss and gain of somatosensory sensibility using quantitative sensory testing (QST) according to a well-documented standardized protocol.<sup>26</sup> Such knowledge is important with respect to several points. It allows one to characterize the potential for restitution of different types of somatosensation, and therefore, different types of nerve fibers including C and Aδ fibers of the nociceptive system. This knowledge will help in understanding the potential of motor

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

<sup>a</sup> Department of Clinical Psychology, Friedrich Schiller University, Jena, Germany,

<sup>b</sup> Department of Trauma, Hand, and Reconstructive Surgery, University Hospital, Jena, Germany, <sup>c</sup> Department of Sports Medicine and Health Promotion, Friedrich Schiller University, Jena, Germany, <sup>d</sup> Department of Trauma, Hand, and Reconstructive Surgery, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost, Halle, Germany

\*Corresponding author. Address: Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University, Am Steiger 3, Haus 1, D-07743 Jena, Germany. Tel.: +49-3641-945143; fax: +49-3641-945142. E-mail address: weiss@biopsy.uni-jena.de (T. Weiss).

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site ([www.painjournalonline.com](http://www.painjournalonline.com)).

PAIN 159 (2018) 1289–1296

© 2018 International Association for the Study of Pain

<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001210>

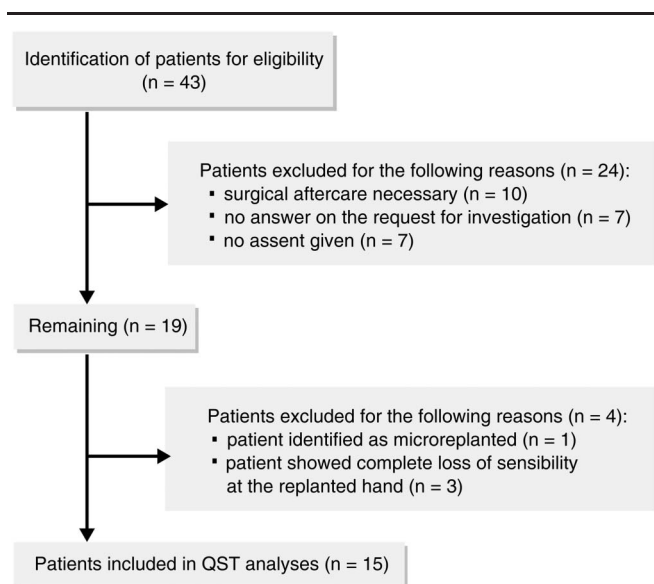


Figure 1. Consort flow chart.

rehabilitation. It also provides information that can serve as a basis for surgeons to improve techniques during macroreplantation.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

Subjects (n = 42) who underwent immediate replantation after traumatic loss of an upper extremity proximal to the radiocarpal

joint were identified from medical records (**Fig. 1**). Exclusion criteria were polyneuropathies and nerve injuries at the replanted arm that were independent of the injury that proceeded the replantation and reamputation. The remaining patients (n = 19) gave informed written consent to their participation in the study. Four of them were excluded from the study because of the following reasons: in one patient, the amputation occurred slightly distally of the wrist (microreplantation). Three further patients were excluded because none of the 13 QST parameters elicited any sensation in the replanted hand. One of these patients had undergone replantation only 3 months before QST, another patient suffered a complete root avulsion, and the last patient suffered a partial root avulsion (ulnar) paired with a poor reinnervation of the reconstructed median and radial nerves. Characteristics of the 15 remaining patients (2 female, 13 male, 23–69 years old, mean age 44.6 years) are shown in **Table 1**. All procedures were conducted in accordance with the Helsinki Declaration on human experimentation, and the study was approved by the Ethics Committee of Friedrich Schiller University.

### 2.2. Quantitative sensory testing

Quantitative sensory testing was performed at the hand dorsum of the replanted and the unaffected arms. Immediately before starting the QST session, and again, immediately after the last test of the protocol, skin surface temperature was measured at the QST test site on the hand of the replanted and of the unaffected arm. Each test was performed at the unaffected hand first followed by the replanted hand. Quantitative sensory testing was performed as suggested by the German Research Network

Table 1

#### Demographic and replantation-specific details.

Patient	Sex	Age at replantation	Age at study	Months after replantation	Replantation side	Location of amputation	Type of amputation	Affected arm nerves	Average pain score
01	m	33	46	172	l	Upper arm	Subtotal	U, M, R	83.33
02	m	20	33	161	l	Forearm	Subtotal	U, M	n.a.
03	m	34	40	71	l	Forearm	Subtotal	U, M, R	16.67
04	m	65	68	75	l	Elbow	Subtotal	U, M, R	40.00
05	m	18	27	117	l	Forearm	Subtotal	U, M, R	40.00
06	m	49	61	149	r	Upper arm	Nerve root avulsion	U, M, R	36.67
08	f	14	23	106	r	Forearm	Subtotal	U, M, R	33.33
09	m	53	55	35	l	Forearm	Subtotal	U, M, R	36.67
10	m	43	47	50	l	Forearm	Subtotal	U, M, R	90.00
12	m	43	56	171	r	Forearm	Subtotal	U, M	96.67
13	m	51	55	42	l	Forearm	Subtotal	U, M, R	36.67
14	f	36	38	28	r	Upper arm	Nerve root avulsion	U	n.a.
15	m	18	24	68	l	Forearm	Subtotal	U, M, R	0.00
16	m	25	25	6	l	Hand	Total	U, M, R	0.00
17	m	63	69	75	l	Elbow	Subtotal	U, M, R	53.33
Mean ± SD		37.67 ± 16.54	44.47 ± 15.92	88.40 ± 54.69					43.33 ± 29.67

Average pain score: on a scale ranging from 0, no pain, to 10, pain as bad as it ever could be, subjects were asked to rate their current pain intensity, average pain, and the pain maximum during the preceding 4 weeks. The mean value in response to these 3 questions multiplied by 10 constituted the average pain score.

f, female; l, left; m, male; M, median nerve; R, radial nerve; r, right; U, ulnar nerve.

on Neuropathic Pain (DFNS).<sup>17,22,26,27</sup> The QST battery is composed of 7 tests assessing 13 subtypes of somatosensation mediated by small and large myelinated afferent fibers. Thermal stimuli were applied by a Peltier thermode (TSA 2001-II; Medoc, Ramat Yishai, Israel) for the assessment of thermal thresholds. Thermal tests included detection thresholds for warm detection threshold (WDT) and cold detection threshold (CDT), paradoxical heat sensations (PHSs) in response to alternating warm and cold stimuli (thermal sensory limen [TSL]), and thermal pain thresholds for cold (cold pain threshold [CPT]) and hot (heat pain threshold [HPT]) stimuli.

Mechanical tests included mechanical detection threshold (MDT), mechanical pain threshold (MPT), mechanical pain sensitivity (MPS), dynamic mechanical allodynia (DMA), wind-up ratio (WUR), vibration detection threshold (VDT), and pressure pain threshold (PPT). Mechanical detection threshold was assessed by a set of standardized von Frey filaments (Opti-hair2-Set, Marstock Nervtest, Germany). For MPT and MPS, pinprick stimulators (cylindrical tip, 0.25-mm diameter; MRC Systems GmbH, Heidelberg, Germany) were used. Dynamic mechanical allodynia was examined with a cotton wisp, a Q-tip fixed to an elastic strip, and a standardized brush. Wind-up ratio, the perceptual correlate of temporal pain summation to repetitive pinprick stimuli, was tested by series of 10 punctate stimuli (256 mN) with a repetition rate of 1 Hz. Vibration detection threshold was obtained with a Rydel-Seiffer graded tuning fork (64 Hz, 8/8 scale; KaWe, Asperg, Germany) that was placed on the processus styloideus ulnae. Finally, PPT was examined over the thenar eminence using an electronic pressure algometer (Somedic, Sweden) with a probe area of 1 cm<sup>2</sup>.

This test battery covers all relevant submodalities of the somatosensory system and provides parameters for assessing sensory loss in small and large fiber functions and parameters for assessing sensory gain (hyperalgesia and allodynia). The test battery enables one to draw conclusions about the restoration of different types of nerve fibers because different QST parameters involve different types of nerve fibers<sup>26,29</sup> (A $\beta$ : MDT, DMA, MPS, VDT; A $\delta$ : CDT, TSL, CPT, HPT, PHS, MPS, MPT, WUR, PPT; C: WDT, TSL, PHS, CPT, HPT, MPT, MPS, WUR, PPT).

### 2.3. Evaluation of quantitative sensory testing data

The QST parameters of patients were analyzed according to the DFNS criteria.<sup>17,18,26,27</sup> First, the QST parameters of the replanted and the intact arm were compared with reference data stratified for test site, sex, and age.<sup>17</sup> Second, all the QST parameters of the affected arm were compared with those of the unaffected arm.

To normalize the QST values, patients' QST parameters were transformed into decadic logarithm (except CPT, HPT, VDT, and PHS).<sup>26</sup> z-values were calculated for all the QST parameters except for DMA and PHS and compared with the reference data set of the DFNS according to age, sex, and test site of the QST using a procedure suggested by Magerl.<sup>17</sup> For clarity of data presentation, the algebraic sign of z-score values was adjusted for each parameter so that z-scores above zero indicate a gain of function of patients' sensitivity, whereas z-scores below zero indicate a loss of function compared with the norm sample.<sup>18</sup> Dynamic mechanical allodynia and PHS could not be transformed into z-scores because these conditions are usually absent in the healthy norm sample (ie, mean and SD are zero in the norm group). Instead, raw data are shown. Certification of our laboratory by the DFNS (Reg: 36180814) and previous research

with separate control groups<sup>8,23,24</sup> documents the validity of this approach.

If the individual z-scores were outside the 95% confidence interval of the norm group, the values were designated as absolute abnormalities. Comparing test and control area with the DFNS norms indicates clinically significant differences between the replanted hand, the unaffected hand, and healthy subjects. However, this procedure ignores smaller differences between both sides. To account for these, we also performed intraindividual comparisons that are supposed to be more sensitive.<sup>26</sup> Differences between the intact and the replanted hand were designated as relative abnormalities.

### 2.4. Statistical analysis

Z-scores were calculated using Excel (Office 2010; Microsoft Corporation, Redmond, WA). Normal distribution was tested using the Shapiro–Wilk test. After testing for equal variances using the F-ratio, mean differences between the reference data and the patients' scores were determined. As proposed by Magerl,<sup>17</sup> a 2-sided *t*-test for independent samples was performed separately for the replanted and the intact hand using an internet-based statistical freeware (<http://in-silico.net/tools/statistics/ttest>) to compare patients' QST data with the reference data. To detect relative abnormalities by intraindividual comparisons, we applied 2 repeated-measures multivariate analysis of variances (MANOVAs), both at the level of  $\alpha = 0.025$ , for detection thresholds to innocuous stimuli and for pain thresholds and related pain parameters (z-scores), separately.<sup>24</sup> Because detection parameters might be more important in the rehabilitation process than the pain parameters, we chose to perform 2 separate MANOVAs. Including all parameters in one analysis might mask differences between pain and detection parameters that might be revealed with our approach. Additional analyses were calculated using IBM SPSS Statistics (version 22; Armonk, NY).

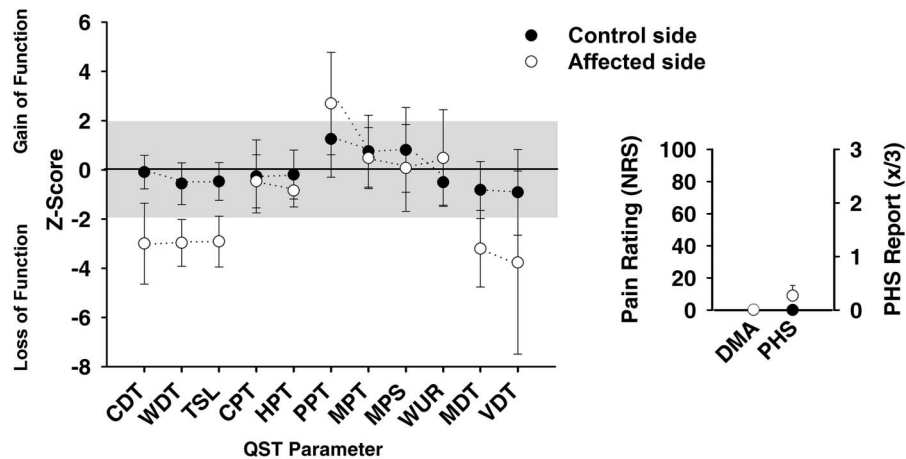
In the case of significant results, post hoc analyses were performed. Correlation analyses were performed to identify possible covariates. In the case of normal distribution, Pearson correlations were calculated. Otherwise, nonparametric Spearman correlations were performed. For those analyses, log-transformed data were used. For the parameters that did not require normalization (CPT, HPT, VDT, and PHS), raw data were used.

## 3. Results

A summary of z-transformed QST parameters (mean  $\pm$  SEM) at the dorsum of the replanted hand (test area) and the unaffected hand (control area) is shown in **Figure 2**.

### 3.1. Somatosensory profile of the unaffected hand

Quantitative sensory testing parameters of the unaffected arm did not show any significant difference when compared with the reference data<sup>17</sup> (CDT: *t*(28) =  $-0.929$ ,  $P > 0.05$ ; WDT: *t*(28) =  $-1.65$ ,  $P > 0.05$ ; TSL: *t*(28) =  $-1.45$ ,  $P > 0.05$ ; CPT: *t*(24.48) =  $-0.561$ ,  $P > 0.05$ ; HPT: *t*(28) =  $-0.520$ ,  $P > 0.05$ ; MPT: *t*(24.77) =  $1.66$ ,  $P > 0.05$ ; MPS: *t*(22.49) =  $1.58$ ,  $P > 0.05$ ; WUR: *t*(28) =  $-1.45$ ,  $P > 0.05$ ; MDT: *t*(28) =  $-2.05$ ,  $P = 0.05$ ; VDT: *t*(22.34) =  $-1.67$ ,  $P > 0.05$ ) except for one parameter: patients perceived pressures on the unaffected arm as painful at lower forces than the healthy norm (PPT: *t*(23.93) =  $2.62$ ,



**Figure 2.** Quantitative sensory testing in macroreplanted patients. Somatosensory profiles for the replanted (affected side, open circle) and for the unaffected hand (control side, filled circle). Data for the QST parameters are presented as z-values (mean  $\pm$  SEM). Paradoxical heat sensations (PHSs) and dynamic mechanical allodynia (DMA) at the affected site (open circle) and at the unaffected control side are presented on the right side. CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PPT, pressure pain threshold; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

$P < 0.05$ ). After Bonferroni correction, none of the QST parameters of the intact side differed significantly from the healthy norm.

### 3.2. Somatosensory profile of macroreplanted arms

**Figure 3** illustrates the percentage distribution of significant somatosensory differences at the replanted hand compared with the norm population (absolute abnormalities).<sup>17</sup> For each parameter, the proportion of macroreplanted patients that showed normal function, loss of function, and gain of function is displayed (see Supplement for individual QST profiles, available online as supplemental digital content at <http://links.lww.com/PAIN/A554>). Loss of function was found for CDT ( $t(23.15) = -6.05$ ,  $P < 0.0001$ ) and WDT ( $t(28) = -8.34$ ,  $P < 0.0001$ ), TSL ( $t(28) = -7.85$ ,  $P < 0.0001$ ), MDT ( $t(23.67) = -6.70$ ,  $P < 0.0001$ ), and VDT ( $t(16.01) = -3.79$ ,  $P < 0.01$ ). Gain of function was found for PPT ( $t(20.14) = 4.53$ ,  $P < 0.001$ ). No significant differences were found for CPT ( $t(28) = -1.21$ ,  $P > 0.05$ ), MPT ( $t(28) = 1.17$ ,  $P > 0.05$ ), and MPS ( $t(22.11) = 0.152$ ,  $P > 0.05$ ). Paradoxical heat sensations were present in 4 patients. None of the patients showed abnormal DMA values. Heat pain threshold ( $t(28) = -2.72$ ,  $P < 0.05$ ) did not survive Bonferroni correction. Wind-up ratio could only be tested in 11 of the 15 patients because, in 4 patients, the single stimulus was below the perception threshold in at least 3 of 5 trials. The data of those 11 patients did not differ significantly from the reference data.<sup>17</sup>

### 3.3. Relative abnormalities

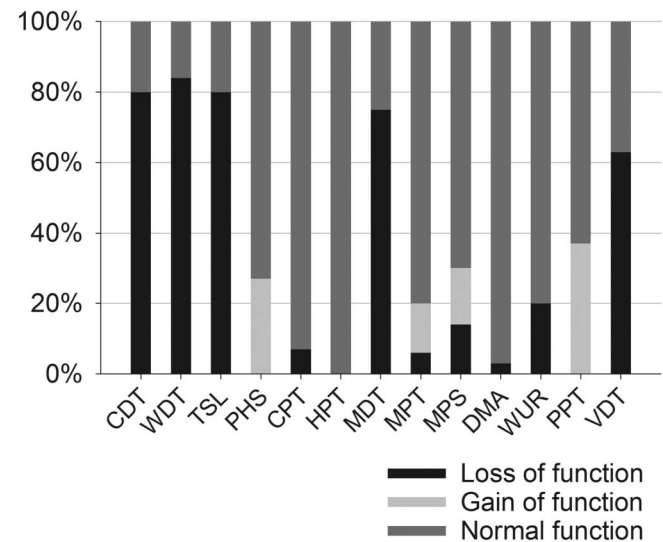
First, using Pillai's trace, a repeated-measures MANOVA with the factors Side (replanted hand, unaffected hand) and Detection (z-values of CDT, WDT, TSL, MDT, VDT) revealed a significant main effect for Side ( $V = 0.788$ ,  $F(1, 14) = 51.98$ ,  $P < 0.0001$ ). Loss of function was more pronounced at the replanted side for all test parameters. No main effect for Detection ( $V = 0.095$ ,  $F(4, 11) = 0.29$ ,  $P = 0.88$ ) and no interaction Side  $\times$  Detection ( $V = 0.117$ ,  $F(4, 11) = 0.37$ ,  $P = 0.83$ ) was found.

Second, repeated-measures multivariate analysis of variance with the factors Side (replanted hand, unaffected hand) and Pain (z-values of CPT, HPT, MPT, MPS, WUR, PPT) showed a significant main effect for the factor Pain ( $V = 0.920$ ,  $F(5, 6) =$

13.84,  $P < 0.01$ ), indicating significant differences between the pain parameters. Neither the main effect of factor Side ( $V = 0.067$ ,  $F(1, 10) = 0.72$ ,  $P = 0.41$ ) nor the interaction Side  $\times$  Pain ( $V = 0.747$ ,  $F(5, 6) = 3.55$ ,  $P = 0.08$ ) reached significance.

Because skin temperature might have biased the QST results, a Wilcoxon signed-rank was applied to compare patients' skin temperatures at the affected side with those of the intact side. Skin temperature on the affected side (Mdn = 33.80) was significantly different from the intact side (Mdn = 35.80,  $z = -2.39$ ,  $P < 0.05$ ,  $r = -0.62$ ). To test whether differences of QST

### Spectrum of sensory abnormalities of the replanted arm



**Figure 3.** Percentage distribution of absolute sensory abnormalities on the replanted arms. Individual z-values being outside the 95% CI (ie,  $|z| \geq 1.96$ ) of the reference data of healthy subjects<sup>17</sup> were classified as abnormal. CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PHS, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.



scores between the affected and unaffected hands were affected by skin temperature differences between the replanted and the intact hand, we included the difference skin temperatures measured immediately before testing as a covariate in an additional repeated-multivariate analysis of covariance. Regarding the detection parameters, we found a significant main effect of the factor Side ( $V = 0.642$ ,  $F(1, 13) = 23.36$ ,  $P = 0.0003$ ), but no significant interaction between Side and Skin temperature difference ( $V = 0.220$ ,  $F(4, 10) = 2.07$ ,  $P = 0.22$ ). We found no significant main effect for the factor Detection ( $V = 0.287$ ,  $F(4, 10) = 1.01$ ,  $P = 0.45$ ). Thus, differences between the affected and the intact side cannot be explained by differences in skin temperature. Accordingly, a similar repeated-multivariate analysis of covariance with the factors Side and Pain with the covariate Skin temperature difference showed a significant main effect for factor Pain ( $V = 0.926$ ,  $F(5, 5) = 12.51$ ,  $P = 0.007$ ) but no significant interaction between Pain and Skin temperature difference ( $V = 0.685$ ,  $F(5, 5) = 2.17$ ,  $P = 0.21$ ). We found no significant main effect for the factor Side ( $V = 0.143$ ,  $F(1, 9) = 1.50$ ,  $P = 0.25$ ). Thus, as for the detection parameter, side differences regarding pain parameters cannot be explained by differing skin temperatures. Furthermore, we computed side differences for each parameter and analyzed whether there are correlations with the mean skin temperature. None of the difference scores correlated significantly with the difference in mean skin temperature that further confirms our conclusion.

### 3.4. Post hoc analyses

As nerve fibers grow approximately 1 mm/d during recovery, we analyzed post hoc whether the QST scores are affected by the period since replantation. Correlation analyses showed that the more time has passed between replantation and QST testing, the higher the thresholds for the perception of mechanical (MDT:  $r = 0.599$ ,  $P(2 \text{ tailed}) < 0.05$ ) and thermal stimuli (CDT:  $r = 0.554$ ,  $P(2 \text{ tailed}) < 0.05$ ; WDT:  $r = 0.605$ ,  $P(2 \text{ tailed}) < 0.05$ ; TSL:  $r = 0.548$ ,  $P(2 \text{ tailed}) < 0.05$ ). Mechanical pain threshold was also higher in patients with longstanding replantation ( $r = 0.515$ ;  $P(2 \text{ tailed}) < 0.05$ , **Fig. 4**). However, CPT, HPT, PPT, MPS, WUR, VDT, DMA, and PHS were not significantly related to the time passed since replantation. Thus, patients with replantations that happened further back experienced more severe somatosensory deficits than patients with more recent replantations (see Supplement for discussion; available online as supplemental digital content at <http://links.lww.com/PAIN/A554>).

Concerning age, analyses revealed a positive relationship between CPT and age at the time of replantation ( $r_s = 0.707$ ,  $P(2 \text{ tailed}) < 0.005$ ) and age at the time of the QST session ( $r_s = 0.528$ ,  $P(2 \text{ tailed}) < 0.05$ ) (see Supplement for further a short discussion, available online as supplemental digital content at <http://links.lww.com/PAIN/A554>). Patients' age at the time of the QST session also revealed a positive relationship with MDT. No relationship was found between any of the QST scores and the amputation site (proximal, distal).

Previous work by our group<sup>3</sup> showed that patients with macroreplantation suffer from persistent pain in the replanted limb. We tested whether an average pain score (**Table 1**) consisting of ratings of the present pain and the maximum and average pain with regard to the previous 4 weeks was significantly correlated with the QST scores. Higher CPT scores were correlated with stronger average pain ( $r = 0.797$ ,  $P < 0.001$ ). None of the other QST scores showed a significant relationship to the average pain score.

## 4. Discussion

This study assessed the somatosensory profiles of patients with macroreplantation of one upper extremity using the standardized QST approach of the DFNS. The somatosensory deficits in the replanted hand were characterized by thermal and mechanical hypoesthesia (increased thresholds for CDT, WDT, TSL, MDT, and VDT). Although most patients reported persistent pain in the replanted hand (**Table 1**), only PPT showed a significant gain compared with healthy norm subjects. The other pain parameters were within normal range.

### 4.1. Thermal hypoesthesia at the replanted hand

Cold detection threshold, WDT, and TSL of the replanted hand were significantly increased in comparison with the healthy reference group indicating thermal hypoesthesia. It has been described previously that the diameter of regenerated axons, their conduction velocity, and excitability remain below normal levels after reparation of a nerve.<sup>21</sup> Moreover, Wiberg et al.<sup>37</sup> found increased temperature thresholds on replanted hands that were associated with the decrease of the nerve terminal densities. Thus, thermal hypoesthesia in our sample might be due to degeneration or dysfunction of small afferent fibers.

### 4.2. Paradoxical heat sensations

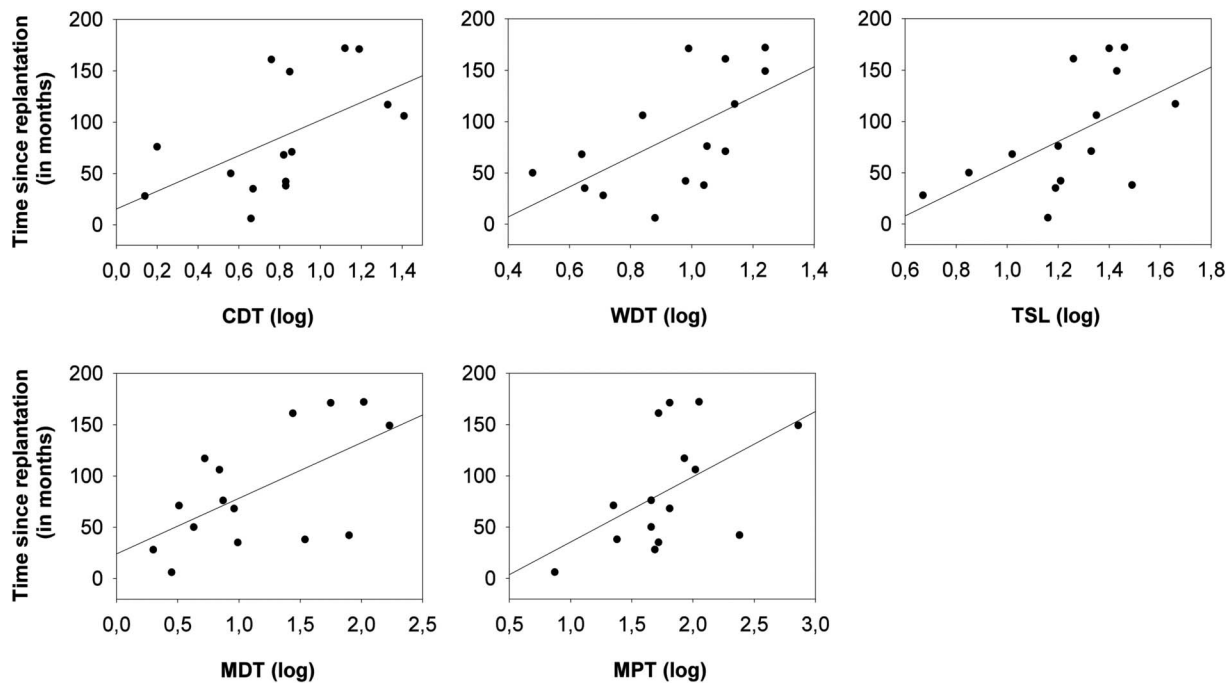
Paradoxical heat sensations were present in 27% of the replanted hands. We are not aware of any study that has addressed PHS in replanted patients. Nevertheless, our results are in line with data from Maier et al.<sup>18</sup> who found PHS in 37% of patients suffering from polyneuropathies. However, PHS is not exclusively a sign of peripheral neurodegeneration because it has been reported in patients suffering from peripheral and central neurological diseases.<sup>32</sup> The mechanism causing PHS is not fully understood, yet. Susser<sup>32</sup> related the emergence of PHS to a malfunctioning of A $\delta$  fibers.

### 4.3. Mechanical hypoesthesia at the replanted hand

Compared with the reference data and the intact hand, thresholds for mechanical detection (MDT, VDT) were increased on the replanted hand. These observations are in line with the study of Wiberg et al.<sup>37</sup> who used von Frey hairs for sensibility testing in patients with hand replantations. Their subjects showed reduced mechanical sensibility in the replanted hands, which was correlated with a reduction of the density of nerve fibers. Our results confirm reports of patients with peripheral nerve injuries (PNIs) who showed increased MDT and VDT. Decreased mean intraepidermal nerve fiber density correlated significantly with elevated MDT.<sup>28</sup> These results suggest that degeneration of A $\beta$  fibers can possibly explain the mechanical hypoesthesia in our sample. For vibratory hypoesthesia, central causes have been discussed as well.<sup>9</sup>

### 4.4. Hyperalgesia for pressure pain at the replanted hand

Pressure pain threshold was significantly reduced at the replanted hand compared with the healthy norm. This result supports reports on hyperalgesia for pressure pain in patients with PNIs and painful dysesthesias.<sup>18,28</sup> Nerve lesions can elicit abnormal sensitivity of the peripheral nociceptors that could explain the reduction in PPT. Another possible reason for reduced PPT is central sensitization by sustained activity of C fibers in the periphery.<sup>2</sup>



**Figure 4.** Correlations between the time that has passed since replantation and QST parameters. The more time has passed since replantation, the higher the thresholds in detection parameters. CDT, cold detection threshold; MDT, mechanical detection threshold; QST, quantitative sensory testing; TSL, thermal sensory limen; WDT, warm detection threshold.

Pressure pain threshold was the only pain parameter that exceeded the normal range in our patients. It is also the only parameter that elicits not only pain at skin level, but in deeper tissue layers. It is striking that deficits in the detection of mechanical and thermal stimuli prevail, whereas nociception is almost entirely restored. This result is surprising because we observed dissociation between thermal perception (loss of function) and nociception (normal or gain of function) that are both mediated by thin C and A $\delta$  fibers.<sup>18,26</sup>

#### 4.5. Is this somatosensory profile specific for macroreplantations?

To assess similarities between the somatosensory profile of macroreplanted patients and the profile of neuropathic pain (NPP) conditions, we compared our QST data with the results of<sup>18</sup> who presented QST data of 1236 patients suffering from various NPP conditions.

**Figure 5A** shows deficits in detecting nonpainful thermal and mechanical parameters in macroreplanted patients, in various NPP conditions and in the subgroup of NPP that is most similar to our patients group, ie, PNI.<sup>18</sup> Thermal hypoesthesia occurred in nearly all patients after macroreplantation. Eighty percent of our patients suffered from both mechanical and thermal hypoesthesia indicating loss of function in both small (A $\delta$  and C) and large nerve fibers (A $\beta$ ). A small proportion of our patients (13%) solely showed deficits in discriminating nonpainful thermal stimuli of different intensities and hence exclusively showed deficits in small fiber function. Thermal hypoesthesia also occurs in NPP indicating that some of the mechanisms of NPP also apply to patients with macroreplantation of the upper extremity.<sup>2</sup> However, thermal hypoesthesia is much less frequent in NPP. Although mechanical hypoesthesia was equally represented in all patient groups, it never occurred alone in macroreplantation but always in combination with thermal hypoesthesia. Combined

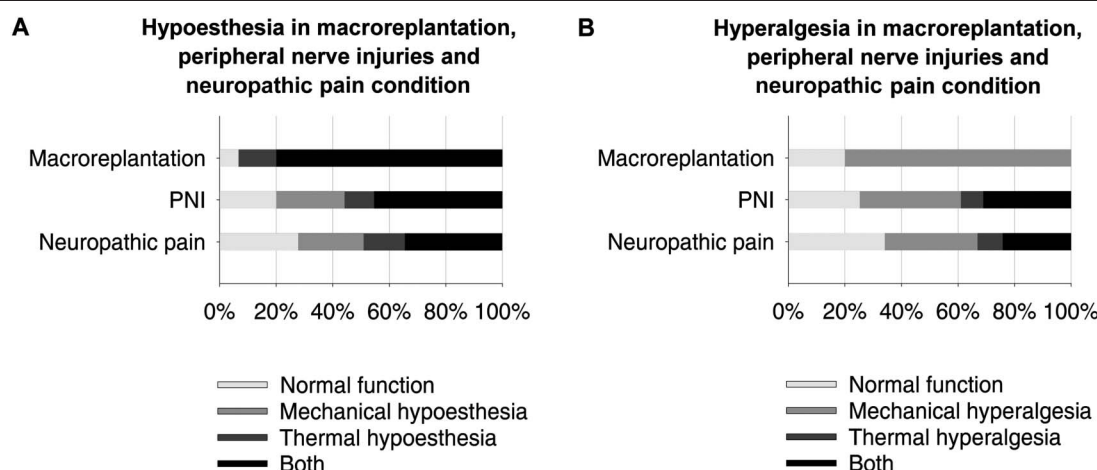
deficits in thermal and mechanical detection are up to 35% more frequent in macroreplanted patients than in any of the other groups (**Fig. 5A**). When compared with patients with PNI, ie, to the subgroup that is most similar to our group of patients,<sup>18</sup> it seems that deficits in detecting thermal and mechanical stimuli are much more severe and more frequent in patients with macroreplantation than in patients with PNI.

According to **Figure 5B**, patients with macroreplantation showed similar gain of function in mechanical pain parameters such as patients with NPP and PNI. Gain of function in thermal pain parameters is common in NPP but is not present in patients with macroreplantation at the upper extremity. It occurred neither alone nor in combination with mechanical hyperalgesia (**Fig. 5B**). This clearly differentiates macroreplantation from NPP conditions in general and particularly from PNI.

The joint reflection of occurring gains and losses of function shows that the symptom constellation comprising mechanical and thermal hypoesthesia together with an elevated sensibility for mechanical pain stimuli is common in all patient groups. Yet, there are also symptoms typically seen in NPP conditions that were rare among macroreplanted patients, including DMA, mechanical pinprick hyperalgesia, and hyperalgesia to heat or cold pain. Taken together, macroreplantation is associated with some features that are in common with other NPP syndromes (mechanical and thermal hypoesthesia, elevated PPT) but has several specific features: (1) mechanical hypoesthesia never occurred alone, but always in combination with thermal hypoesthesia and (2) thermal hyperalgesia neither occurred alone nor together with mechanical hyperalgesia. Thus, patients with macroreplantation seem to suffer from a unique somatosensory dysfunction profile.

#### 4.6. Limitations and future directions

Quantitative sensory testing assessment is highly dependent on patients' attention, motivation, and cognitive abilities.<sup>1</sup> Instructions



**Figure 5.** (A) Deficits in detecting nonpainful thermal and mechanical parameters in macroreplanted patients, in neuropathic pain, and PNIs (both according to Maier et al., 2010). (B) Gain of function in thermal and mechanical pain parameters in neuropathic pain and PNIs and in macroreplantation patients. PNI, peripheral nerve injury.

including pain-related vocabulary might have directed the subjects' attention to pain.<sup>25</sup> As the instructions are standardized, this applies to all subjects that have participated in QST testing.

It has been previously reported that thermal stimulation might sensitize for mechanical stimulation.<sup>11</sup> In the standard test sequence of the DFNS protocol, thermal thresholds are assessed before mechanical threshold. Therefore, it is possible that sensitization for mechanical stimuli has occurred; however, this is also the case in the reference group of the DFNS.

In this study, we compared QST data assessed at the replanted hand dorsum with the reference data presented by Magerl et al.<sup>17</sup> and with QST data assessed at the unaffected hand of the same patients. Contrary recommendations can be found in the literature about interpersonal or intrapersonal comparisons of the patient data. Rolke et al.<sup>26</sup> reported high correlations between QST data from the right and the left body side and recommended the comparison between affected and unaffected body side. This contrasts with the results of Kemler et al.<sup>14</sup> and Konopka et al.<sup>15</sup> who examined patients with unilateral nerve lesions and found changes on the affected as well as on the unaffected body side. Therefore, a comparison with the reference data set or an age- and gender-matched control group is recommended.<sup>1</sup> As QST results of the unaffected arm in our patients differed hardly from the reference data, we believe that intrapersonal comparison can be drawn for the benefit of higher sensitivity.

Although the sample size of our study was larger than those of earlier studies,<sup>37</sup> the sample size was still not optimal for statistical analyses. Obviously, a larger number of patients might have improved the significance of the somatosensory profile of these patients. However, as the number of macroreplantations is small, it is quite difficult to recruit larger samples.

A surprising finding of our study is that somatosensation was worse in patients with more longstanding replantation. A possible explanation is the concept of learned nonuse. Taub et al.<sup>33</sup> found that stroke patients make more errors with the affected arm early in rehabilitation and tend to accept the reduced functionality of the affected arm. Instead of training the affected arm to improve its functionality, patients increase the use of the non-affective arm leading to learned nonuse of the affected arm. Macroreplanted patients also might learn early in rehabilitation that the arm is less functional both in somatosensory and in motor terms. A longitudinal QST study might help to elucidate whether learned nonuse also plays a role for the augmentation of somatosensory deficits in longstanding macroreplanted patients.

## 5. Conclusion

In this study, we assessed a full bilateral somatosensation profile of patients with unilateral macroreplantation of the upper extremity. The most frequent symptom pattern was hypoesthesia to thermal and mechanical stimuli combined with hyperalgesia to pressure pain. The results indicate the interplay of different pathophysiological mechanisms. Some of the abnormalities observed in macroreplanted patients are identical with somatosensory abnormalities in neuropathic pain conditions while others did not. This indicates a distinct pattern of sensory abnormalities in macroreplanted patients.

## Conflict of interest statement

There are no conflicts of interest for any of the authors.

This work was supported by Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV, FR-196).

## Acknowledgements

Thanks to Carolina Heinke for her assistance with data acquisition.

## Appendix A. Supplemental digital content

Supplemental digital content associated with this article can be found online at <http://links.lww.com/PAIN/A554>.

## Supplemental video content

Video content associated with this article can be found online at <http://links.lww.com/PAIN/A555>.

## Article history:

Received 12 July 2017

Received in revised form 17 January 2018

Accepted 19 January 2018

Available online 15 March 2018

## References

- [1] Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ, Edwards RR, Freeman R, Gracely R, Haanpää MH, Hansson P, Hatem SM, Krumova EK, Jensen TS, Maier C, Mick G, Rice AS, Rolke R, Treede

- RD, Serra J, Toelle T, Tugnoli V, Walk D, Walalce MS, Ware M, Yarnitsky D, Ziegler D. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *PAIN* 2013;154:1807–19.
- [2] Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000;16(2 suppl):S12–20.
- [3] Blume KR, Dietrich C, Huonker R, Gotz T, Sens E, Friedel R, Hofmann GO, Miltner WH, Weiss T. Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain* 2014;137:757–69.
- [4] Darnall BD, Ephraim P, Wegener ST, Dillingham T, Pezzin L, Rossbach P, MacKenzie EJ. Depressive symptoms and mental health service utilization among persons with limb loss: results of a national survey. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:650–8.
- [5] Desmond DM. Coping, affective distress, and psychosocial adjustment among people with traumatic upper limb amputations. *J Psychosom Res* 2007;62:15–21.
- [6] Faggin BM, Nguyen KT, Nicoletis MA. Immediate and simultaneous sensory reorganization at cortical and subcortical levels of the somatosensory system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:9428–33.
- [7] Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 2006;7:873–81.
- [8] Franz M, Spohn D, Ritter A, Rolke R, Miltner WH, Weiss T. Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia. *PAIN* 2012;153:1687–94.
- [9] Geber C, Magerl W, Fondel R, Fechir M, Rolke R, Vogt T, Treede RD, Birklein F. Numbness in clinical and experimental pain—a cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function. *PAIN* 2008;139:73–81.
- [10] Graham B, Adkins P, Tsai TM, Firrell J, Breidenbach WC. Major replantation versus revision amputation and prosthetic fitting in the upper extremity: a late functional outcomes study. *J Hand Surg Am* 1998;23:783–91.
- [11] Grone E, Crispin A, Fleckenstein J, Imich D, Treede RD, Lang PM. Test order of quantitative sensory testing facilitates mechanical hyperalgesia in healthy volunteers. *J Pain* 2012;13:73–80.
- [12] Hierner R, Berger A. Long-term results after total and subtotal macroamputations of the upper limb. *Eur J Plast Surg* 2005;28:119–30.
- [13] Hirche C, Germann G. Makroreplantationen—eine interdisziplinäre Herausforderung. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2010;5:57–72.
- [14] Kemler MA, Schouten HJ, Gracely RH. Diagnosing sensory abnormalities with either normal values or values from contralateral skin: comparison of two approaches in complex regional pain syndrome I. *Anesthesiology* 2000;93:718–27.
- [15] Konopka KH, Harbers M, Houghton A, Kortekaas R, van Vliet A, Timmerman W, den Boer JA, Struys MM, van Wijhe M. Somatosensory profiles but not numbers of somatosensory abnormalities of neuropathic pain patients correspond with neuropathic pain grading. *PLoS One* 2012;7:e43526.
- [16] Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, Elzinga A, van der Schans CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *PAIN* 2000;87:33–41.
- [17] Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *PAIN* 2010;151:598–605.
- [18] Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uceyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *PAIN* 2010;150:439–50.
- [19] Marques M, Correia-Sa I, Festas MJ, Silva S, Silva AI, Silva A, Amarante J. Six years of follow-up after bilateral hand replantation. *Chir Main* 2013;32:226–34.
- [20] Meyer V. Upper extremity replantation—a review. *Eur Surg* 2003;35:167–72.
- [21] Navarro X, Vivo M, Valero-Cabre A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol* 2007;82:163–201.
- [22] Pfau DB, Krumova EK, Treede RD, Baron R, Toelle T, Birklein F, Eich W, Geber C, Gerhardt A, Weiss T, Magerl W, Maier C. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *PAIN* 2014;155:1002–15.
- [23] Puta C, Schulz B, Schoeler S, Magerl W, Gabriel B, Gabriel HH, Miltner WH, Weiss T. Enhanced sensitivity to punctate painful stimuli in female patients with chronic low back pain. *BMC Neurol* 2012;12:98.
- [24] Puta C, Schulz B, Schoeler S, Magerl W, Gabriel B, Gabriel HH, Miltner WH, Weiss T. Somatosensory abnormalities for painful and innocuous stimuli at the back and at a site distinct from the region of pain in chronic back pain patients. *PLoS One* 2013;8:e58885.
- [25] Richter M, Schroeter C, Puensch T, Straube T, Hecht H, Ritter A, Miltner WH, Weiss T. Pain-related and negative semantic priming enhances perceived pain intensity. *Pain Res Manag* 2014;19:69–74.
- [26] Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *PAIN* 2006;123:231–43.
- [27] Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006;10:77–88.
- [28] Schuning J, Scherens A, Haussleiter IS, Schwenkreis P, Krumova EK, Richter H, Maier C. Sensory changes and loss of intraepidermal nerve fibers in painful unilateral nerve injury. *Clin J Pain* 2009;25:683–90.
- [29] Spohn D, Musial F, Rolke R. Naturopathic reflex therapies for the treatment of chronic pain—part 2: quantitative sensory testing as a translational tool. *Forsch Komplementmed* 2013;20:225–30.
- [30] Sturm SM, Oxley SB, Van Zant RS. Rehabilitation of a patient following hand replantation after near-complete distal forearm amputation. *J Hand Ther* 2014;27:217–23; quiz 224.
- [31] Sugun TS, Ozaksar K, Ada S, Kul F, Ozerkan F, Kaplan I, Ademohlu Y, Kayalar M, Bal E, Toros T, Bora A. Long-term results of major upper extremity replantations. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009;43:206–13.
- [32] Susser E, Sprecher E, Yarnitsky D. Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A delta or C fibres? *Brain* 1999;122:239–46.
- [33] Taub E, Crago JE, Uswatte G. Constraint-induced movement therapy: a new approach to treatment in physical rehabilitation. *Rehabil Psychol* 1998;43:152–70.
- [34] Waikukul S, Waikukul W. Pain after replantation and revascularisation. *Pain Clinic* 1999;11:301–8.
- [35] Weiss T, Miltner WH, Adler T, Bruckner L, Taub E. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neurosci Lett* 1999;272:131–4.
- [36] Weiss T, Miltner WH, Dillmann J, Meissner W, Huonker R, Nowak H. Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuroreport* 1998;9:213–16.
- [37] Wiberg M, Hazari A, Ljungberg C, Pettersson K, Backman C, Nordh E, Kwast-Rabben O, Terenghi G. Sensory recovery after hand replantation: a clinical, morphological, and neurophysiological study in humans. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003;37:163–73.
- [38] Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 2008;12:306–13.



## SUPPLEMENT

### Quantitative sensory testing after macroreplantation: evidence for a specific somatosensory profile

Kathrin Blume, Juliane Racz, Marcel Franz, Caroline Dietrich, Christian Puta, Reinhard Friedel, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiß

Status: Veröffentlicht in *PAIN* (2018), 159(7): 1289–1296.

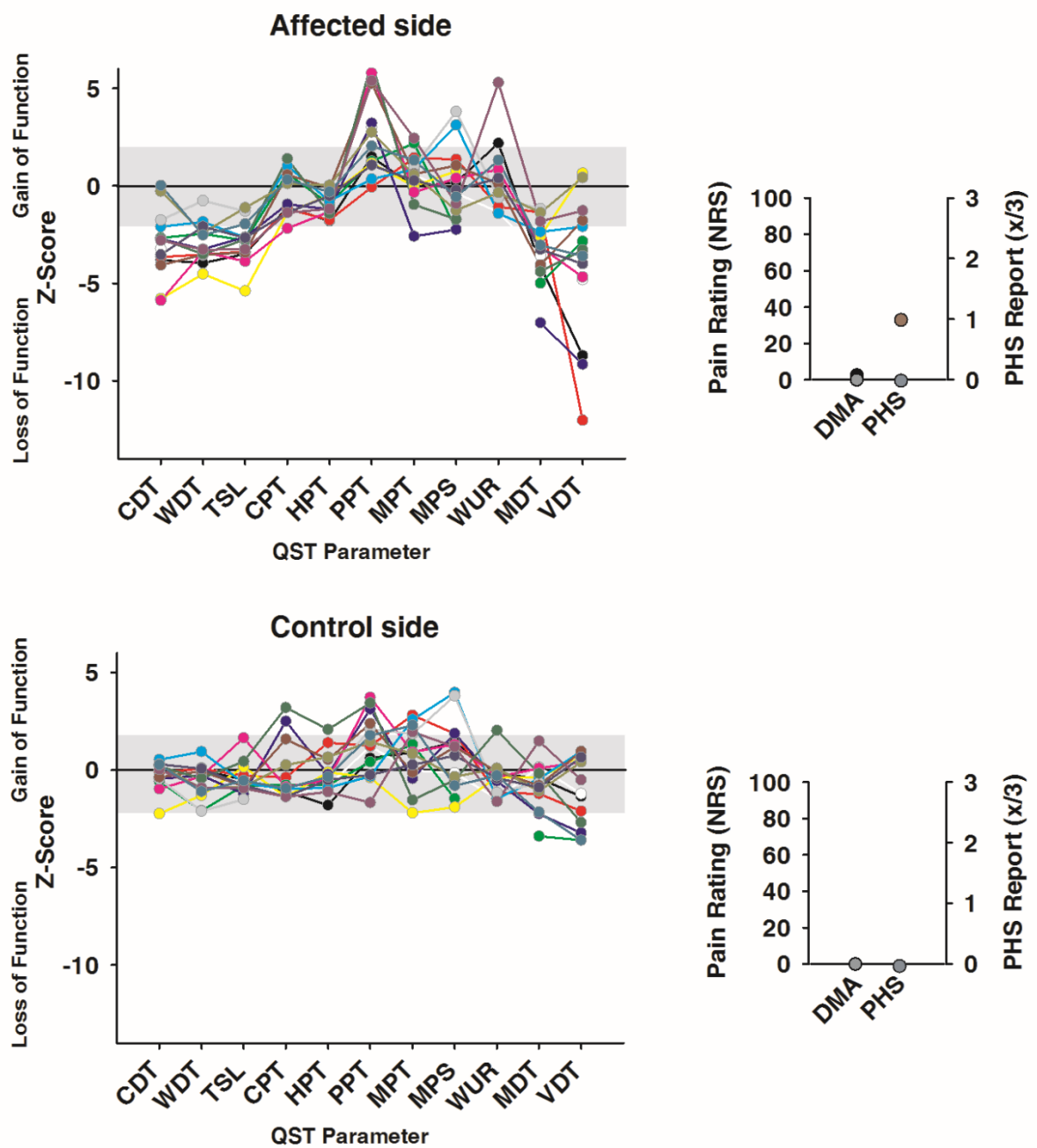


Figure S1: Individual QST profiles for the affected side (replanted hand) and unaffected side (control side).

## SUPPLEMENTARY DISCUSSION

We carried out an additional analysis regarding the relationship between the QST parameter and the time period since replantation that has already been addressed in the manuscript (p. 10, § 1). In this additional analysis, only patients with longstanding replantations were included. As reinnervation is dependent on the amputation site, we included patients with replantations distally of the elbow that had occurred at least 12 months before the testing and patients with replantations proximal of the elbow that had occurred at least 24 months before the QST session. That way, only one patient was excluded from the analysis. In this subsample, nerve growth is more likely to be completed than in patients with more recent replantations. The results hardly differed from those obtained in the whole sample (CDT:  $r = .555$ ,  $p(\text{two-tailed}) < .05$ ; WDT:  $r = .630$ ,  $p(\text{two-tailed}) < .05$ ; TSL:  $r = .559$ ,  $p(\text{two-tailed}) < .05$ ; MDT:  $r = .546$ ,  $p(\text{two-tailed}) < .05$ ). In patients with more longstanding replantations, CPT was significantly higher than in patients with more recent replantations ( $r = -.716$ ,  $p(\text{two-tailed}) < .005$ ), expanding the finding of more pronounced deficits in more longstanding replantation to another parameter. In contrast to the complete sample, MPT did not correlate with the time period since replantation in the subsample. Hence, there seem to be long-term processes that influence the outcome of replantation that might exceed or even be independent of the reinnervation process.

In the main manuscript we stated (p. 10, § 2) that CPT seems to be influenced by age. In our replantation patients, increasing age seems to correlate with sensory decline as both, the threshold for cold pain and for mechanical detection are higher in older patients. Since our patients' data was compared to reference data that was stratified for test site, gender and age (Magerl et al, 2010), older age alone cannot explain the higher deviations from the mean. While CPT decreased with age by approximately 7°C from the youngest to the oldest cohort in the norm sample, the older macroreplantation patients in our sample were less sensitive to cold pain. The reference data indicate an age-dependent sensory decline that seems to be enhanced by an additional and age-dependent increase in sensory deficits in replantation patients. Therefore, older age can be interpreted as a prognostic factor for a less successful rehabilitation.

We found a correlation between average pain in daily life and CPT in our patients. Patients who experienced higher average pain in daily life showed higher CPT, i.e. cold stimuli were first perceived as painful at colder temperatures. This might indicate that the persisting pain in the replanted limb impedes the perception of cold pain. However, CPT was within the normal range for almost all replantation patients as can be seen in Fig. S1, the impact of actual pain on the ability to perceive cold pain seems to have minor impact.

## PUBLIKATION II

### Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study

Kathrin Blume, Caroline Dietrich, Ralf Huonker, Theresa Götz, Elisabeth Sens, Reinhard Friedel, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiß

Status: Veröffentlicht in *BRAIN* (2014), 137(3): 757–769.

# Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study

Kathrin R. Blume,<sup>1</sup> Caroline Dietrich,<sup>1</sup> Ralph Huonker,<sup>2,3</sup> Theresa Götz,<sup>2,3</sup> Elisabeth Sens,<sup>1</sup> Reinhard Friedel,<sup>4</sup> Gunther O. Hofmann,<sup>4,5</sup> Wolfgang H. R. Miltner<sup>1</sup> and Thomas Weiss<sup>1</sup>

1 Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University, 07743 Jena, Germany

2 Department of Neurology, University Hospital, 07747 Jena, Germany

3 Centre for Sepsis Control and Care, University Hospital, 07747 Jena, Germany

4 Department of Trauma, Hand, and Reconstructive Surgery, University Hospital, 07747 Jena, Germany

5 Department of Trauma, Hand, and Reconstructive Surgery, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost, 06112 Halle/Saale, Germany

Correspondence to: Thomas Weiss,  
Department of Biological and Clinical Psychology,  
Friedrich Schiller University, Am Steiger 3,  
Haus 1, D-07743 Jena,  
Germany  
E-mail: weiss@biopsy.uni-jena.de

With the development of microsurgical techniques, replantation has become a feasible alternative to stump treatment after the amputation of an extremity. It is known that amputation often induces phantom limb pain and cortical reorganization within the corresponding somatosensory areas. However, whether replantation reduces the risk of comparable persisting pain phenomena as well as reorganization of the primary somatosensory cortex is still widely unknown. Therefore, the present study aimed to investigate the potential development of persistent pain and cortical reorganization of the hand and lip areas within the sensory cortex by means of magnetoencephalographic dipole analyses after replantation of a traumatically amputated upper limb proximal to the radiocarpal joint. Cortical reorganization was investigated in 13 patients with limb replantation using air puff stimulation of the phalanges of both thumbs and both corners of the lower lip. Displacement of the centre of gravity of lip and thumb representations and increased cortical activity were found in the limb and face areas of the primary somatosensory cortex contralateral to the replanted arm when compared to the ipsilateral hemisphere. Thus, cortical reorganization in the primary somatosensory cortex also occurs after replantation of the upper extremity. Patients' reports of pain in the replanted body part were negatively correlated with the amount of cortical reorganization, i.e. the more pain the patients reported, the less reorganization of the subjects' hand representation within the primary somatosensory cortex was observed. Longitudinal studies in patients after macroreplantation are necessary to assess whether the observed reorganization in the primary somatosensory cortex is a result of changes within the representation of the replanted arm and/or neighbouring representations and to assess the relationship between the development of persistent pain and reorganization.

**Keywords:** cortical reorganization; macroreplantation; somatosensation; magnetoencephalography; somatosensory-evoked magnetic fields; primary somatosensory cortex

**Abbreviations:** D1 = thumb; ECD = equivalent current dipole; MEG = magnetoencephalography; SI = primary somatosensory cortex

## Introduction

Traumatic amputation of the upper extremity is a severe injury that affects many aspects of the subject's life and often results in painful phenomena such as phantom limb pain (Faggin *et al.*, 1997; Weiss *et al.*, 1998, 1999; Kooijman *et al.*, 2000; Flor *et al.*, 2006). With the development of microsurgical techniques, replantation of the amputated extremity has become a valuable alternative to amputation and its numerous negative consequences. Although the functionality of smaller replanted body parts, such as fingers, can be restored successfully, macroreplantation of an upper extremity proximal to the radiocarpal joint constitutes a large challenge for restoration of sensory and motor functions (Hirche and Germann, 2010).

It is widely known that deafferentation often results in persistent pain in the deafferented body part. More than 80% of amputees experience painful phenomena in the deafferented region (Flor, 2002). Research on patients with replantations at the upper extremity has shown that most of them suffer from persistent and at least moderate pain in the replanted hand or arm (Wiech *et al.*, 2000). Nevertheless, recent estimates suggest that in ~10% of patients who suffer from a traumatic limb amputation, the development of severe chronic pain and mental health problems can be avoided by replantation (Hirche and Germann, 2010). Furthermore, the functional results and the regained sensation of a replanted extremity are equal or superior to a prosthesis (Hierner and Berger, 2005). Moreover, limb loss is accompanied by depression and anxiety in a substantial proportion of amputees (Darnall *et al.*, 2005; Desmond, 2007). Therefore, the maintenance of the body integrity by macroreplantation justifies the choice of replantation over prosthesis as it allows for a considerable increase in quality of life (Graham *et al.*, 1998; Hierner and Berger, 2005). Therefore, macroreplantation is considered the option of choice after traumatic loss of a limb.

Although microsurgery has considerably improved during the past decades, the sensory and functional outcome of replantation surgery do not parallel the improvements in microsurgical techniques (Lundborg, 2003). Replantation causes enormous changes both in the peripheral nervous system and in cortex (Röricht *et al.*, 2001; Brenneis *et al.*, 2005; Björkman *et al.*, 2007a, b; Piza-Katzer *et al.*, 2007; Eickhoff *et al.*, 2008). At present, few studies have investigated the neural consequences of deafferentation in patients whose traumatically dissected or amputated limb or other body parts have become successfully replanted. Björkman *et al.* (2007a) investigated by means of functional MRI the time course of responses in primary (SI) and secondary (SII) somatosensory cortices at 1, 2, 4, 8 and 12 months to mechanical sensory stimulation applied to the hand of a patient who had experienced replantation of his traumatically lost hand at wrist level. The authors found that within the first month after replantation, stimulation of the replanted hand exclusively activated structures of the ipsilateral SI. Two months later, activation of SI was observed bilaterally. As more time elapsed, activation increasingly switched to the contralateral SI. Although changes in activation within sensory and motor cortices have been observed after replantation, little is known about possible changes of the homuncular organization of

sensorimotor cortices caused by the replantation and the potential and gradual reinnervation of the replanted extremity. Besides the observations of Björkman *et al.*, 2007a, b, long-term effects of macroreplantations of upper extremities or other body parts on the cortex are still unknown. However, these results also imply that peripheral mechanisms might not fully account for unsatisfactory restoration of sensory and motor functions following replantation. Central processes of plasticity taking place after replantation of traumatically amputated body parts might also play an important role in replantation success.

Extensive research has revealed that any surgical deafferentation of peripheral nerves is followed by functional and structural changes both of cortical areas and lower parts of the neuropil that process sensory information from the amputated body part. In animals whose upper extremity, or parts thereof, is amputated, an invasion of the representation zone of the amputated body parts by neighbouring structures has been reported (Merzenich *et al.*, 1984; Pons *et al.*, 1991; Florence and Kaas, 1995). Evidence has been provided by the combination of magnetoencephalography (MEG) and functional MRI that reorganization of SI also occurs in humans after amputation (Elbert *et al.*, 1994; Yang *et al.*, 1994a, b; Knecht *et al.*, 1996, 1998; Flor *et al.*, 1998; Weiss *et al.*, 1998, 2000). As functional and morphological changes of the deafferented area itself cannot be directly addressed by peripheral stimulation in amputees, most studies have assessed such modulations indirectly by investigating expansions of the functional activation of neighbouring representation areas into the representation area of the amputated limb and its relation to pain and other consequences of deafferentation. Most of these studies indicated that the functional and morphological shrinkage of an amputated limb's representation area within SI and the invasion of activity into this area from neighbouring areas was significantly and positively related to the amount of the subjects' pain following amputation and named this maladaptive plasticity (Flor *et al.*, 1995; Birbaumer *et al.*, 1997; Lotze *et al.*, 1999). Recently, Makin *et al.* (2013) and Preißler *et al.* (2013) suggested the coexistence of two processes: (i) maladaptive plasticity driven by deafferentation; and (ii) processes driven by chronic pain. In the persistent representation model proposed by Makin *et al.* (2013) it is suggested that the strength of phantom sensation or phantom limb pain is positively associated with the activity of the brain region and the size of the representation area corresponding to the deafferented or amputated body part, as would be the case with experience-dependent plasticity. Previous evidence has shown that increased use or more frequent sensory stimulation of a body part results in an enlarged representation zone of this body part in the contralateral SI (Elbert *et al.*, 1995; Sterr *et al.*, 1998a, b), whereas reduced use of a body part is known to result in a decrease of its cortical map in SI and often in an expansion of the representation area of adjacent body parts (Candia *et al.*, 2003; Lissek *et al.*, 2009; Langer *et al.*, 2012).

Greater knowledge concerning the central consequences of amputation and replantation of lost body parts represent key factors with regard to improvement of the functional and pain-related outcome of replantations (Lundborg, 2003). A better understanding of the association between pain phenomena and neural plasticity following replantation of the lost body part might thus

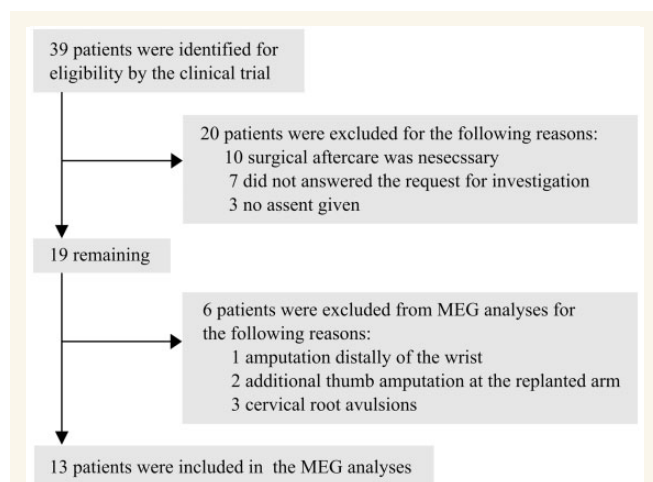
significantly improve the functional and psychological outcome of replantation as well as the patients' satisfaction with such a treatment. Patients who have undergone replantation immediately after a traumatic loss of an upper extremity are particularly interesting and suitable for the investigation of the interplay between different mechanisms contributing to cortical reorganization. As the extremity is replanted at its original body site, replantation patients provide researchers with the opportunity for examining changes within the formerly deafferented area itself.

Based on clinical and empirical evidence in patients with amputations we expect that patients who received replantation of their lost body parts might experience pain in the replanted body part even several years after replantation. We further expect that there are two processes modulating the functional representation of the replanted upper extremity: (i) loss of sensory input into the hand area of SI directly after amputation leads to an expansion of the neighbouring representation area (e.g. face as tested with lip stimulation) into the deafferented representations (similar to amputees without consecutive replantation and phantom limb pain); and (ii) gradual and partial reinnervation enables reorganization of the formerly deafferented area representing the replanted arm (as tested with stimulation of the thumb).

## Materials and methods

### Subjects

Nineteen patients (17 male, two female, 23–69 years old, mean age 44 years) who underwent immediate replantation following traumatic loss of an upper extremity proximal to the radiocarpal joint, participated in the study. Information about the composition of the sample and the dropout rate is provided in Fig. 1. Characteristics of subjects are shown in Table 1. Informed consent was received from each participant. All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on human experimentation. The study was approved by the Ethics Committee of Friedrich Schiller University.



**Figure 1** Flow chart of included patients.

### Pain assessment

Pain was assessed using a composite pain score which comprises three questions concerning pain intensities. On a scale ranging from 0, no pain, to 10, pain as bad as it ever could be, subjects were asked to rate their current pain intensity, average pain, and the pain maximum during the preceding 4 weeks. The mean value in response to these three questions multiplied by 10, constituted the average pain score.

### Recordings of somatosensory-evoked magnetic fields

Somatosensory-evoked magnetic fields were recorded using a whole-head MEG (Elekta Neuromag®) with 306 independent sensors. The sensors are organized in 102 sensor locations, each consisting of two planar gradiometers and one magnetometer, resulting in three independent measures at each spatial sensor position. The planar gradiometers detect the strongest signal above the local source area while the magnetometers provide two maxima on the opposite sides of the source that characterize opposite field directions. During somatosensory-evoked magnetic field recordings, patients were lying on a bed inside a magnetically shielded room with their head placed in the mould of the dewar. Patients received light tactile stimulation at the phalanges of both thumbs (D1) and at both corners of the lower lip using a pneumatically driven stimulator (Somatosensory Stimulus Generator, 4-D NeuroImaging Inc.). The stimulator consisted of a thin rubber membrane with a diameter of 10 mm that tapped the skin when expanded by an air pressure pulse (25 psi). D1 and lips received ~400 stimuli in random order at an interstimulus interval ranging from 800 to 1600 ms (0.625–1.25 Hz). Somatosensory-evoked magnetic fields were recorded for each single stimulus as single trial epochs of 500 ms including a 100 ms prestimulus interval. Somatosensory-evoked magnetic fields were sampled with 1000 Hz using a band-pass filter (0.1–330 Hz). The exact location of the head in relation to the MEG sensors was determined using four indicator coils that were positioned at specific sites on the subjects' head. For detection of eye-movement artefacts, an electrooculogram was recorded. Two Ag/AgCl electrodes were attached vertically as well as horizontally. Trials with amplitudes exceeding 150 µV were excluded from all further analysis.

Somatosensory-evoked magnetic field data analysis was performed offline including Maxwell filtering (Taulu *et al.*, 2005; Maxfilter Version 2.0.21) together with a time domain extension, baseline correction from –90 to 0 ms, and band-pass filtering between 0.1 and 100 Hz. Only half of the channels were used for data analysis, specifically sensors located over the hemisphere opposite to the stimulation. An example of averaged somatosensory-evoked magnetic fields to each of the stimulations is shown in Fig. 2; all other waveforms are shown in Supplementary Fig. 1. For dipole source analysis of the averaged somatosensory-evoked magnetic fields, a spherical head model was used as previous studies have shown that it provides good reliability when sources are located in SI (Schaefer *et al.*, 2002). As in previous work (Gotz *et al.*, 2011), an equivalent current dipole (ECD) model was applied to estimate the location and strength of the source. The identified dipoles were superimposed on individual MRIs. MRI recording was carried out with a 3 T system (Siemens MAGNETOM Trio, TIM System; 256 sagittal magnetic resonance images of 1-mm slice thickness, 256 × 256 matrix, 1 × 1 mm in-plane resolution). Magnetic resonance data were only available for 13 patients as four patients had magnetic implants, one was pregnant, and one subject refused the magnetic resonance participation because of



Table 1 Demographic and replantation specific details

Patient	Sex	Age at replantation	Age at study	TSR	Dominant side	Replantation side	Location of amputation	Type of amputation	Affected arm nerves	Pain intensity	Pain severity code	MEG data	MRI available
01	M	54	68	38	R	L	Upper arm	Total	U, M, R	83	3	Excluded	X
02	M	60	62	173	R	R	Elbow	Subtotal	U, R	n.a.	n.a.	X	-
03	M	34	40	71	R	L	Forearm	Subtotal	U, M, R	17	1	Excluded	-
04	M	53	55	35	R	L	Forearm	Subtotal	U, M, R	40	2	X*	X
05	M	17	36	235	R	L	Hand	Subtotal	-	40	1	Excluded	X
06	M	43	56	171	R	R	Forearm	Subtotal	U, M	37	1	X	X
07	F	14	23	106	R	R	Forearm	Subtotal	U, M, R	20	1	X	-
08	M	25	29	51	R	L	Upper arm	Nerve root avulsion	U, M, R	33	1	Excluded	X
09	M	49	61	149	R	R	Upper arm	Nerve root avulsion	U, M, R	37	1	Excluded	X
10	M	51	55	42	R	L	Forearm	Subtotal	U, M, R	90	3	Excluded	X
11	M	43	47	50	R	L	Forearm	Subtotal	U, M, R	60	n.a.	-	-
12	F	36	38	28	R	R	Upper arm	Nerve root avulsion	U	97	n.a.	Excluded	X
13	M	63	69	75	L	L	Elbow	Subtotal	U, M, R	37	1	X	-
14	M	51	51	3	R	L	Upper arm	Total	U, M, R	n.a.	n.a.	-	-
15	M	20	33	161	R	L	Forearm	Subtotal	U, M	0	0	X	X
16	M	25	25	6	R	L	Forearm	Total	U, M, R	0	n.a.	X	X
17	M	33	46	172	R	L	Upper arm	Subtotal	U, M, R	53	n.a.	X	X
18	M	18	27	117	L	L	Forearm	Subtotal	U, M, R	37	1	X	X
19	M	18	24	68	L	L	Forearm	Subtotal	U, M, R	0	0	X	X
Mean ± SD		37.21 ± 16.01	44.47 ± 15.30	92.16 ± 67.21									

F = female; M = male; L = left; R = right; U = ulnar nerve; M = median nerve; R = radial nerve; TSR = time since replantation in months. Pain intensity refers to pain in the replanted extremity. Some patients were excluded for the following reasons: Subject 05: amputation distally of the wrist; Subjects 03 and 10: additional thumb amputation at the replanted arm; and Subjects 08, 09 and 12: cervical root avulsions.

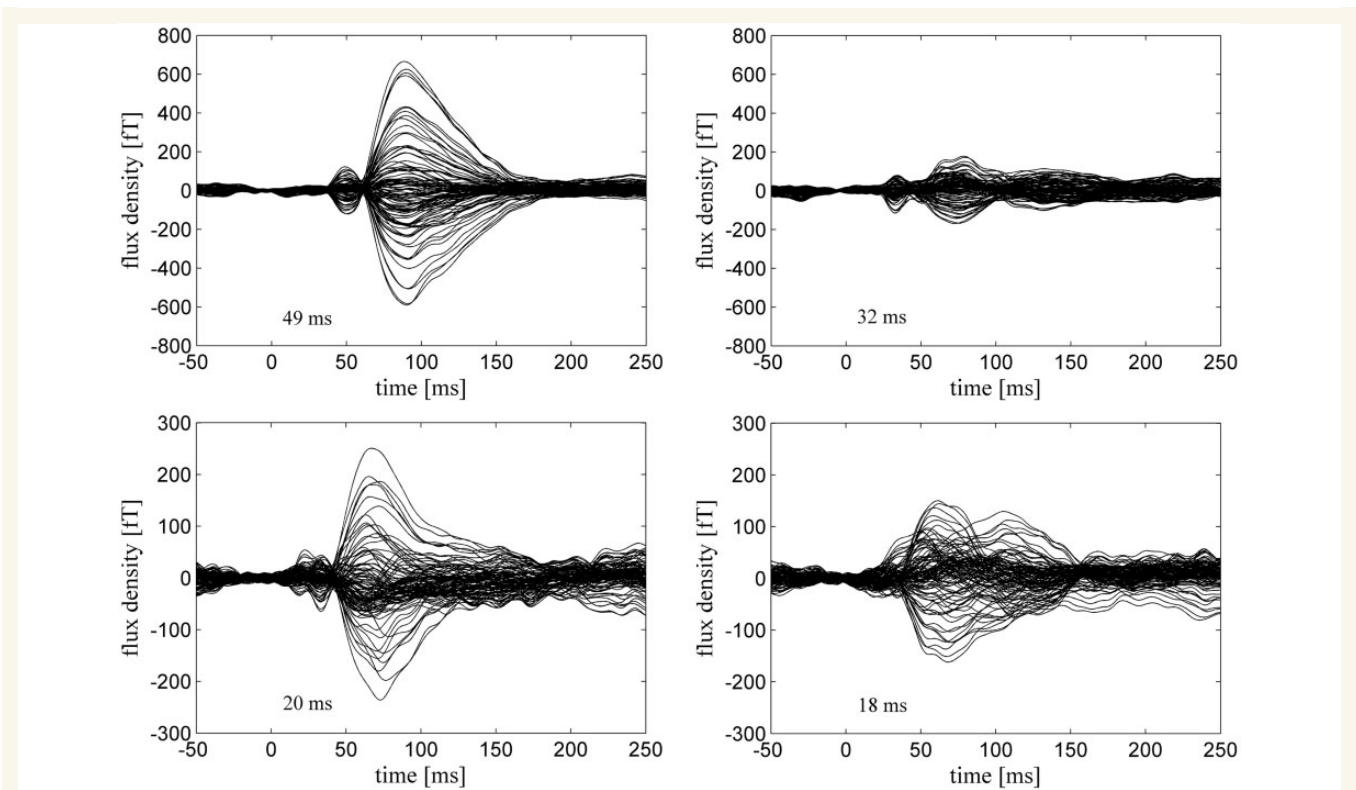
\*Subject 04 had to be excluded from the lip representations as no distinct dipole solution could be determined after lip stimulation.



**Table 2** Dipole solutions for lip representations in SI

Patient	Hemisphere		Time (ms)	Coordinates			GoF (%)	Q (nAm)	V (mm <sup>3</sup> )
	Regarding replant.	Body side		x	y	z			
Vp02	Contralateral	L	42	47.2	23.3	77.7	89.4	10	95.8
	Ipsilateral		71	−37.9	27.6	61.1	95.7	25.1	36.1
Vp06	Contralateral	R	21	−37.8	26.1	67.7	91.9	12.9	184.1
	Ipsilateral		22	42.3	30.3	72.2	82.3	10.2	209.5
Vp07	Contralateral	R	26	−48.8	31.4	79.3	89.5	9.8	41.4
	Ipsilateral		24	30.8	39.4	87.9	78.8	11.3	68.7
Vp13	Contralateral	L	38	47.4	38.7	73	83.3	15.6	9.9
	Ipsilateral		38	−29.4	11.1	59.9	85.4	16.2	117.4
Vp15	Contralateral	R	52	−41.3	34.4	72.5	91.4	16.5	8.9
	Ipsilateral		44	53.1	32.7	65.9	91.9	15.7	7.7
Vp16	Contralateral	L	20	45.3	22.7	69.1	85.6	10.8	138.3
	Ipsilateral		18	−38	37.4	78.7	75.1	5.4	548.2
Vp17	Contralateral	L	22	51.9	37.8	74.1	78.1	4.4	363.1
	Ipsilateral		22	−30.7	30.5	71.7	91.3	27.9	35.1
Vp18	Contralateral	L	22	23.3	17.4	83.7	86.8	20.4	97.3
	Ipsilateral		22	−39.9	34.1	91.5	81.9	5.4	123.0
Vp19	Contralateral	L	18	37.6	25.7	80.6	88.2	11.6	59.5
	Ipsilateral		20	−27.4	42.8	86.1	95.5	18.6	17.1

GoF = Goodness of Fit statistics; Q = dipole strength; V = confidence volume; R = right hemisphere; L = left hemisphere.



**Figure 2** MEG waveforms (butterfly plots) for a typical subject. *Left:* somatosensory-evoked fields over the hemisphere contralateral to replantation. *Right:* somatosensory-evoked magnetic field over the hemisphere ipsilateral to replantation. *Top left:* somatosensory-evoked magnetic field to stimulation of the thumb (D1) on the replanted hand; *upper right:* somatosensory-evoked magnetic field to stimulation of D1 on the non-replanted hand. *Bottom left:* somatosensory-evoked magnetic field to lip stimulation on the side of replantation. *Bottom right:* somatosensory-evoked magnetic field to lip stimulation on the side contralateral to replantation (control side).

**Table 3** Distribution parameters of the dipole coordinates for lip representations ( $n = 9$ )

	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum
$x_{rs}$	42.29	45.30	8.64	23.30	51.90
$x_{nrs}$	36.61	37.90	8.09	27.40	53.10
$y_{rs}$	28.61	26.10	7.34	17.40	38.70
$y_{nrs}$	31.87	32.70	9.16	11.10	42.80
$z_{rs}$	75.30	74.10	5.38	67.70	83.70
$z_{nrs}$	75.00	72.20	11.72	59.90	91.50

rs = side contralateral to replantation; nrs = side ipsilateral to replantation (not replanted).

claustrophobia within the scanner. In these six cases without MRI, the Elekta Neuromag internal device origin with Cartesian coordinates of 0, 0, 40 was used as the centre of the head sphere. Before the somatosensory-evoked magnetic field recordings, an individual head coordinate system was defined with a 3D digitizer (Isotrack, Polhemus Navigation Sciences) to locate the head position in the MEG dewar and to align the coordinate systems of MEG and MRI. The x-axis was determined by the auricular points, the y-axis passed through the nasion and the z-axis pointed upwards.

The ECD of each stimulated body site was assessed at the earliest peak of magnetic activity in a time window from 20 ms to 80 ms with regard to D1 stimulation and from 10 ms to 60 ms with reference to lip stimulation, excluding a 35 ms delay of the pressure onset to the trigger. To ensure that the same components were compared within subjects, the earliest peak of magnetic activity that was present in both hemispheres was chosen. Dipole locations were accepted if the goodness of fit was better than  $r = 0.75$ , the ECD strength exceeded 4 nAm and the confidence volume was  $< 1000 \text{ mm}^3$ .

To ensure comparability between subjects, only 13 of 19 participants were included in the MEG data analysis. Exclusion criteria were amputations distally of the wrist (one subject), additional thumb amputation at the replanted arm (two subjects), and cervical root avulsions (three subjects). ECD solutions after D1 stimulation could only be computed for 10 subjects as the implants of three participants interfered with the MEG measurement because of their magnetic features (*cf.* Table 1). In addition to these three patients, one further subject had to be excluded from the group analyses of the lip representations as no distinct dipole solution could be determined after lip stimulation.

## Assessment of cortical reorganization

Euclidean distances between ECD locations of body parts adjacent to the amputated extremity have previously been used to demonstrate maladaptive plasticity reorganization in numerous studies in amputees (Yang *et al.*, 1994a, b; Elbert *et al.*, 1995; Knecht *et al.*, 1998; Grüsser *et al.*, 2004). Therefore, we used the Euclidean distance between mirrored left lip ECD localization and the right lip ECD localization to assess the extent of cortical reorganization triggered by sensory loss in the extremity. The y–z plane of the internal coordinate system of the MEG system served as the mirror plane. This plane divides the brain along the longitudinal fissure, so that mirroring left ECD simply changed the sign of the x coordinate.

Furthermore, it has been shown repeatedly that somatosensory deafferentation is accompanied by increased excitability of the area surrounding the deafferented body part (Rossini *et al.*, 1994; Buchner *et al.*, 1999; Karl *et al.*, 2001; Weiss *et al.*, 2004; Sens *et al.*,

2012). Thus, we used the difference between the ECD strengths to left versus right lip stimulation as a second measure for the extent of maladaptive reorganization in SI.

Similarly, changes in hand representation were assessed by computing both Euclidean distances between the mirrored ECD localization for left D1 stimulation and the ECD localization for right D1 stimulation and the difference between ECD strengths for D1 of the replanted versus healthy arm. These parameters might critically depend on current pain, which was assessed by bivariate correlations.

MEG data were analysed with DANA Software (Release 3, Elekta AB). The locations of thumb and lip representations in the hemisphere contralateral to the replantation were considered to be significantly deviating from the corresponding representation in the hemisphere contralateral to the uninjured arm, if the Euclidean distances differ from each other by  $> 6 \text{ mm}$  on average. The critical value of 6 mm was chosen as former research with healthy subjects showed discrepancies of 3–6 mm with regard to the location of the representations of equal body parts in the two hemispheres when mirrored along the z-axis (Gallen *et al.*, 1993; Grüsser *et al.*, 2001; Schaefer *et al.*, 2004).

## Statistical analysis

All statistical tests were performed using SPSS Statistics (version 19.0 for Windows; IBM Corporation). Hypothesis testing was carried out using *t*-tests when data were normally distributed. In cases in which the data were not normally distributed, non-parametric tests (Wilcoxon signed-rank tests) were performed. For all the tests, we present test statistics, *P*-values, and estimate effect sizes (labelled with *r*). Relationships between variables were assessed by correlation analyses. For normally distributed data, Pearson correlations were computed, labelled by *r*. In case of non-normally distributed data, Spearman correlations were used, labelled by  $r_s$ . The power values ( $1 - \beta$ ) presented for the correlations were calculated using the free-ware program G\*Power. Test family were *t*-tests, statistical test was correlation. As type of power analysis we used the *post hoc* test to compute the achieved power. Given the according correlation coefficient *r* and  $\alpha = 0.05$  as well as a sample size of 9 respective 10 the program calculated the power for the one-tailed correlation analysis.

## Results

### Pain in the replanted extremity

A one-sample *t*-test computed against a test value of 0, representing 'no pain', showed that subjects reported strong average pain score in the replanted body part during the preceding four weeks [mean = 40.00, standard error (SE) = 7.17,  $t(16) = 5.76$ ,  $P < 0.001$ ,  $r = 0.81$ ]. Average pain score of 17 subjects was included in the analysis as one subject refused to fill out any questionnaires and one subject had to be excluded from this analysis as he was under acute pain medication.

## Cortical reorganization

### Cortical reorganization of the lip representation

Euclidean distances between mirrored left lip ECD localization and the right lip ECD localization varied in location by  $> 20 \text{ mm}$  [mean = 20.59 mm, standard deviation (SD) = 7.66 mm] significantly exceeding the assessed maximum for natural variability

$[t(8) = 5.72, P < 0.005, r = 0.90]$ . Dipole strengths of lip representations were compared between the two hemispheres [ $t(8) = -0.69, P = 0.54$ ]. The dipole strength in the hemisphere contralateral to the replantation was mean = 12.44 nAm (SD = 4.62 nAm) compared with mean = 15.09 nAm (SD = 7.94 nAm) in the hemisphere ipsilateral to the replantation.

### Cortical reorganization of the hand representation

Euclidean distance between mirrored ECD localization for left D1 stimulation and the ECD localization for right D1 stimulation revealed discrepancies of the location of the D1 in SI of  $> 10$  mm on average (mean = 10.51 mm, SD = 5.35 mm). A one-sided  $t$ -test against a test value of 6 mm was computed to assess whether the difference in the locations of the D1 representations was beyond natural variability, and could be considered a result of reorganizational processes. Euclidean distances between the bilateral D1 representations significantly exceeded the critical deviation of 6 mm [mean = 10.51 mm, SE = 1.69 mm,  $t(9) = 2.66, P = 0.026, r = 0.66$ , Fig. 3].

Mean dipole strength of the D1 dipole was 54.98 nAm (SD = 33.12 nAm) in the hemisphere contralateral to the replantation and 21.98 nAm (SD = 12.24 nAm) in the ipsilateral hemisphere, respectively. Dipole strength of the D1 dipole contralateral to the replanted extremity was significantly stronger than the dipole strength that was determined after stimulation of the uninjured D1 (median = 27.20,  $z = -2.90, P = 0.001, r = -0.87$ ).

## Relationship between measures of cortical reorganization and pain scores

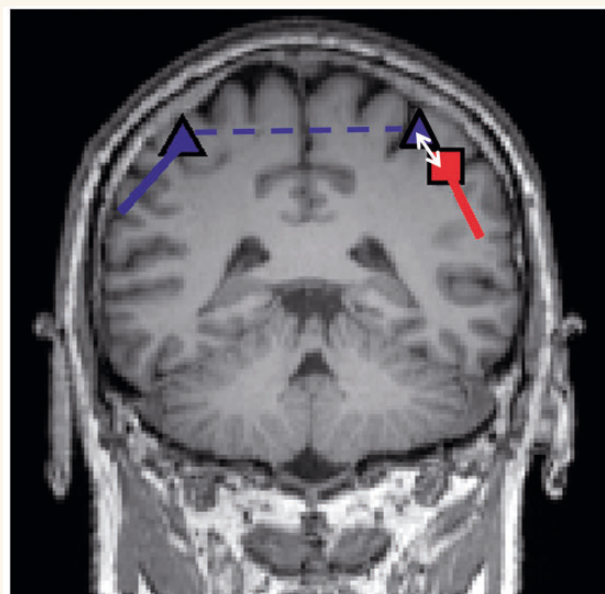
### Relationship between cortical reorganization of the lip area and pain severity

No significant correlation was found between the extent of cortical reorganization of the lip area, as measured by Euclidean distance, and the average pain score [ $r = 0.29, P$  (one-tailed) = 0.246,  $n = 8$ ;  $R^2 = 0.06, 1 - \beta = 0.21$ ; cf. Fig. 4]. Moreover, there was no significant relationship between the difference of the dipole strengths of the lip representations and the average pain score [ $r = -0.28, P$  (one-tailed) = 0.250,  $n = 8$ ;  $R^2 = 0.08, 1 - \beta = 0.20$ ; cf. Fig. 4].

### Relationship between cortical reorganization of thumb representations and pain scores

Pearson correlations revealed a significant relationship between the average pain score and Euclidean distance between mirrored ECD localization for left D1 stimulation and the ECD localization for right D1 stimulation [ $r = -0.61, P$  (one-tailed) = 0.04,  $n = 9$ ;  $R^2 = 0.53, 1 - \beta = 0.72$ ; cf. Fig. 4]. By contrast, the average pain score did not correlate significantly with the difference between the dipole strengths [ $r_s = -0.48, P$  (one-tailed) = 0.09,  $n = 9$ ;  $R^2 = 0.23, 1 - \beta = 0.48$ ; cf. Fig. 4].

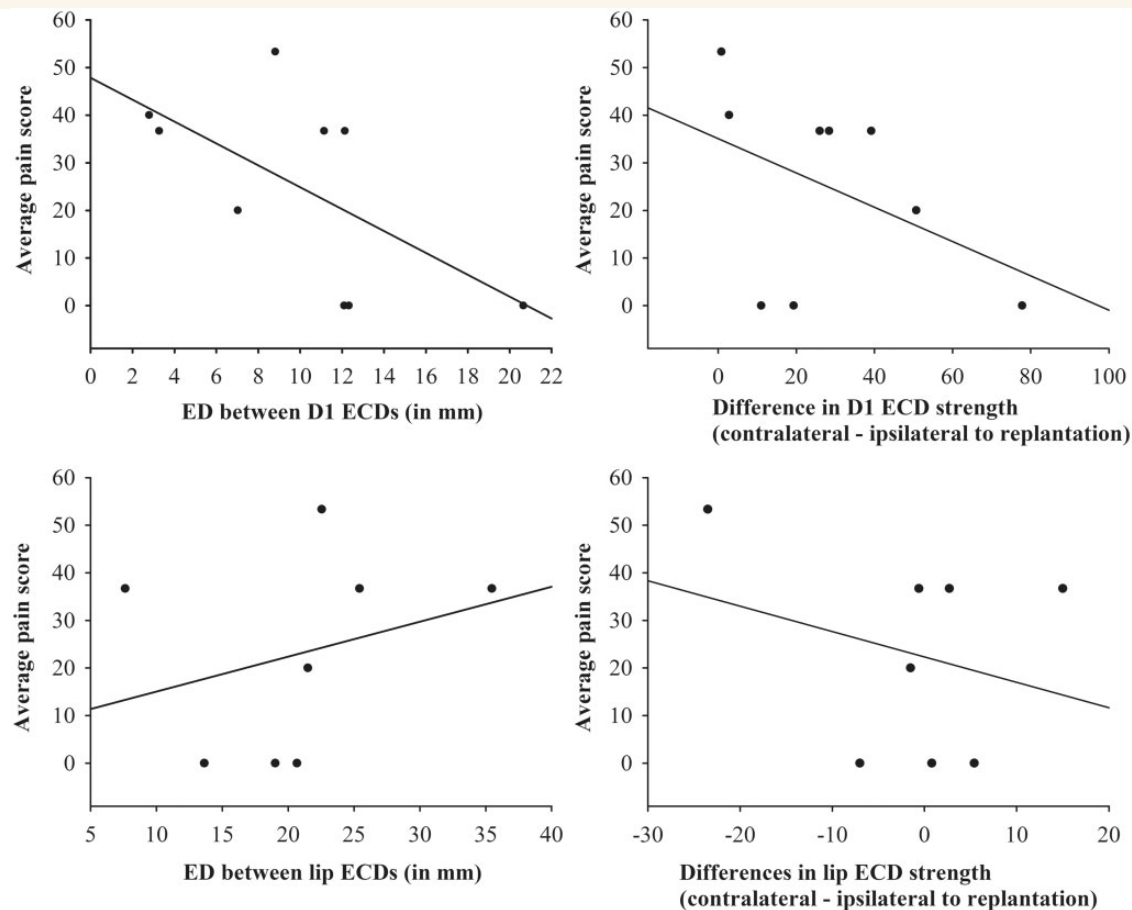
We also controlled the correlations for the effect of third variables such as age at replantation, time since replantation, level of amputation (upper arm, elbow, and forearm), type of amputation (total versus subtotal), and affected arm nerves (median, ulnar,



**Figure 3** Coronal slice of a  $T_1$ -weighted image including dipole projections for dipoles determined after thumb stimulation in one subject. The blue triangle represents the dipole determined after stimulation of the non-affected right thumb while the red square shows the dipole determined after stimulation of the left thumb which was part of the replanted extremity. The solid blue and red lines indicate the dipole orientations. The dashed line indicates that the dipole determined after stimulation of the non-affected right thumb was mirrored along the  $y$ - $z$  plane of the internal coordinate system of the MEG system, which divides the brain along the longitudinal fissure. Within the contralateral hemisphere, the Euclidean distance between the dipole locations is computed as indicated by the white arrow.

and radial nerve). This was achieved by computing two-tailed first-order partial correlations between the measures for cortical reorganization and average pain score while the influence of the aforementioned variables was held constant. The patients' age at replantation had an impact on the association between the average pain score and the Euclidean distance between D1 ECDs (Table 6). The relationship between those variables also depended on whether N. medianus, N. ulnaris, and N. radialis were disrupted or whether one of those remained uninjured as was the case in some of the subtotal amputations. Holding the effect of the amputation level constant increased the correlative relationship between the average pain score and the Euclidean distance between D1 ECDs (Table 6). Given the small sample size, these results are not discussed in detail. Concerning the relationship between pain and differences in ECD strengths to D1 stimulations, partial correlation showed that stronger pain is associated with a smaller difference in ECD strength between the hemispheres (when the influence of time since replantation is controlled for).

None of the partial correlations for the relationship between the average pain score and all measures of reorganization for lip representation reached significance (Supplementary Table 1).



**Figure 4** Relationship between reorganization in the primary somatosensory cortex (SI) and average pain score. *Top*: reorganization of the SI representation of the thumb (D1). *Bottom*: reorganization of the SI representation of the lip. Reorganization was assessed as Euclidean distance (ED) between locations of ECD to the stimulation of lip/D1 contralateral to replantation and the mirrored ECD to the stimulation of lip/D1 contralateral to replantation (*left*) and as difference of ECD strength to these stimulations (*right*). Note that only the correlation between Euclidean distance between D1 ECDs and average pain score (*top left*) reached significance ( $P < 0.05$ ).

## Discussion

The aims of the present study were to investigate whether amputation with consecutive replantation of the upper extremity is accompanied by persistent pain in the replanted body part and to assess cortical reorganization of SI with respect to the replanted limb as well as the representations neighbouring the replanted limb. Seventeen subjects with amputation and consecutive immediate replantation of one upper extremity reported persistent moderate pain in the replanted extremity with strong pain even many years after replantation. Somatosensory-evoked magnetic field recordings revealed reorganized D1 ( $n = 10$ ) and lip ( $n = 9$ ) representations in SI of the hemisphere contralateral to the replantation site when compared to the ipsilateral hemisphere. Stronger pain was associated with a smaller extent of cortical reorganization of D1 representation in the SI hand area. To our knowledge, only few studies have dealt with central changes after replantation. We are not aware of any study in replantation patients investigating changes in the homuncular organization.

## Persistent pain in the replanted body part

Our study revealed that patients who have undergone macroreplantation of their upper extremity persistently experience moderate pain in the replanted extremity that is still present even 20 years after replantation. This is in line with former studies in replantation patients which showed that 3–83% of patients report mild to moderate pain in the replanted area (Ipsen *et al.*, 1990; Hierner and Berger, 2005).

## Reorganization of the representation of the lip

ECD locations of lip representations differed on average by 21 mm indicating a large effect size. Descriptive comparison of the mean coordinates of dipole locations in each hemisphere indicates a more lateral, posterior and inferior position of lip representation contralateral to the replantation as compared to the ipsilateral



**Table 4** Dipole solutions for D1 representations in SI

Patient	Hemisphere regarding replant	Replanted side	Time (ms)	Coordinates			GoF (%)	Q (nAm)	V (mm <sup>3</sup> )
				x	y	z			
Vp02	Contralateral	L	61	41.8	32.9	87.8	98.2	92.5	0.1
	Ipsilateral		74	−47.7	33.3	74.2	94.9	18.5	13.3
Vp04	Contralateral	L	60	35.5	22.6	84.9	93.7	19.3	9.3
	Ipsilateral		56	37.4	20.6	85.3	97.6	16.5	16.9
Vp06	Contralateral	R	58	−44.8	28.4	81.8	96.7	54.9	0.5
	Ipsilateral		48	45.5	25.7	80.1	95.6	15.7	22.1
Vp07	Contralateral	R	56	−39.5	23.4	91.4	98.2	68.3	0.1
	Ipsilateral		37	34.6	28.2	92.9	92.3	17.6	10.4
Vp13	Contralateral	L	58	46.9	21.3	80.8	95.1	78.4	0.0
	Ipsilateral		54	−35.9	24.6	76.9	99.0	50.0	0.4
Vp15	Contralateral	R	54	−38	23.9	76.4	98.3	113.9	0.0
	Ipsilateral		46	49.3	19	76.3	96.7	36.1	0.8
Vp16	Contralateral	L	49	33.9	23.1	83.4	94.7	22.0	8.8
	Ipsilateral		32	−38.7	13.4	88.8	85.2	11.0	32.1
Vp17	Contralateral	L	60	28.3	13.9	84.5	91.4	15.1	70.7
	Ipsilateral		62	−34.5	16.9	79	94.0	14.3	267.8
Vp18	Contralateral	L	58	44.5	19.8	88.6	97.1	39.9	0.3
	Ipsilateral		57	−47.9	30.4	88.9	93.0	13.9	4.1
Vp19	Contralateral	L	78	42.3	23.9	91.2	97.2	45.5	0.5
	Ipsilateral		60	−44.6	40.9	79.7	91.9	26.2	2.4

GoF = Goodness of Fit statistics; Q = dipole strength; V = confidence volume; R = right hemisphere; L = left hemisphere.

hemisphere. The corresponding distribution parameters of the dipole coordinates for lip representations are shown in Table 4.

Regarding the extent of cortical reorganization, these results agree with previous studies in amputees. Elbert *et al.* (1994, 1998) found that dipole locations showed an average shift of about 15 mm in upper limb amputees. Similarly, Knecht *et al.* (1996, 1998) reported shifts of lip representations between 0.1 and 38.6 mm after arm amputation.

With respect to the direction of the change in lip ECD location, we found a more lateral and posterior position of the lip representation contralateral to the replantation compared to the ipsilateral hemisphere. Most studies of upper limb amputees have shown an invasion of the SI hand area by the lip area, demonstrating a shift of the lip representation towards a more superior, medial, and posterior position (Elbert *et al.*, 1994, 1997; Yang *et al.*, 1994a, b; Flor *et al.*, 1995; Knecht *et al.*, 1996, 1998; Wiech *et al.*, 2000). Results in amputees were explained by deafferentation of the hand area, i.e. a lack of input into the hand area, which is caused by the immediate rupture of nerve fibres during the traumatic amputation. Because of the missing input into the hand area, adjacent representation areas enlarge, thereby invading the territory that formerly constituted the hand area. Such cortical alterations can also be observed immediately after deafferentation (Birbaumer *et al.*, 1997; Weiss *et al.*, 2000, 2004). Hence, it can be assumed that these processes also took place in our patients within the first 4 to 8 hours after amputation before they underwent replantation (Hahn *et al.*, 1998; Battiston *et al.*, 2007; Hirche and Germann, 2010). Obviously, this difference with regard to the lip representations between replanted and amputated patients can only be explained by the reconstruction of the arm nerves and its consequences. Several consequences might influence the representations: restoration of hand nerves

commonly results in a partial reinnervation of the replanted extremity. The partial restoration of afferent and efferent connections between the replanted extremity and S1 (and M1) will possibly not only change its own representation but also the representation of the somatotopically neighbouring structures, i.e. the lip representation. Future longitudinal studies in patients with macroreplantation including recordings of somatosensory fields and pain over time might help to assess the interplay between deafferentation, reinnervation, reorganization, and pain.

Regarding the ECD strengths assessed in SI after lip stimulation, no evidence for increased excitability was found. This contradicts several studies in upper limb amputees that have reported a global increase in cortical activity following deafferentation (Karl *et al.*, 2004a, b; Flor *et al.*, 2006). This difference to amputees might possibly be explained by the nature of deafferentation after macroreplantation. The deafferentation caused by macroreplantation is not static but changes depending on the outcome of replantation surgery. Thus, a successful replantation might lead to new input to the hand area as already mentioned above. With successful replantation cortical activity in the hand area increases, thereby gaining cortical resources and possibly resulting in a loss of cortical resources and reduced activity for the lip representation.

## Reorganization of the thumb representation

We used Euclidean distance between the ECD localization for left D1 stimulation and the ECD localization for right D1 stimulation and compared the corresponding ECD strengths to assess changes in the formerly deafferented area. Firstly, dipole strength to D1 stimulation of the replanted hand was significantly larger than to

the contralateral hand. Secondly, we found a profound difference in the ECD locations for D1 stimulations between the replanted and the uninjured hand. Finally, this difference in ECD location depended on pain.

### Strength of the equivalent current dipole and correlation with pain

In the hemisphere contralateral to the replantation, the mean dipole strength of SI hand representation evoked by D1 stimulation exceeded the dipole strength on the hemisphere ipsilateral to the replantation by 40% on average. Clearly, stimulation of the replanted D1 provokes considerably higher ECD strength than stimulation of the non-affected thumb in spite of the presumably poorer afferent transmission in the replanted arm. The fact that a dipole could be identified after stimulation of the D1 of the replanted arm shows that a successful reinnervation has taken place. It supports the idea that the representation of the formerly deafferented body parts has been maintained or regained.

The higher ECD strength on the hemisphere contralateral to the replantation might be explained by several factors. One possibility is that the ECD strength is mediated by pain. This interpretation is supported by our finding that more pain correlates with smaller interhemispherical differences in ECD strengths (Table 6). In chronic patients with unilateral traumatic peripheral nerve injury, Theuvsen *et al.* (2011) found higher mean global field power to stimulation of residual nerves over the hemisphere contralateral to the injury. Moreover, these authors showed reduced mean global field power over the hemisphere ipsilateral to the injury when comparing mean global field power with a healthy control group. These results suggest that the drastically elevated ECD strengths in our patients might be explained by an increase of ECD strength contralateral to the replanted arm or a decrease of ECD over the hemisphere ipsilateral to the replantation or both, as a result of chronic pain. However, a direct relationship between ECD strength and pain intensity experienced in the replanted arm was not found, as in our sample of replantation patients the correlation between these two variables was not significant. Another possible interpretation might be that the activation of SI in the hemisphere contralateral to the replantation might still be changed. The afferent input to SI in this hemisphere is probably not completely restored. A proportion of SI neurons which still do not receive their normal input due to disturbed peripheral nerve growth might react to the already available input. This would result in higher ECD strength. In line with this interpretation, Sens *et al.* (2012) recently showed that temporary functional deafferentation by an anaesthetic cream leads to an increase of dipole strength of neighbouring representations. The elevated ECD strength can be interpreted as a gain in cortical resources for the processing of remaining input.

### Location of the equivalent current dipole and correlation with pain

ECD locations of D1 representations showed a mean deviation of > 10 mm. Descriptive analysis of the mean coordinates of D1 representations revealed that the dipole representing D1 in the hemisphere contralateral to the replantation was situated more medial, posterior, and superior than the D1 representation ipsilateral to the

**Table 5** Distribution parameters of the dipole coordinates for D1 representations ( $n = 10$ )

	Mean	Median	SD	Minimum	Maximum
$x_{rs}$	39.55	40.65	5.73	28.30	46.90
$x_{nrs}$	41.61	41.65	5.95	34.50	49.30
$y_{rs}$	23.32	23.25	4.99	13.90	32.90
$y_{nrs}$	25.30	25.15	8.28	13.40	40.90
$z_{rs}$	85.08	84.80	4.77	76.40	91.40
$z_{nrs}$	82.21	82.06	6.33	74.20	92.90

rs = side contralateral to replantation; nrs = side ipsilateral to replantation (not replanted).

replantation (Table 5). Thus, our results point to a cortical reorganization within the hand area in SI. In that, we were able to show that reorganization does not only occur in the areas surrounding the cortex of the replanted representations, i.e. lip, in our patients, but also in the area representing the replanted arm itself or its homonym contralateral representation. One possible explanation for the differences in ECD location of D1 representations is the (only) partial reinnervation of the replanted extremity. This partial reinnervation might result in changes of the representations of single fingers in SI. Relatively more (or less) afferent input to the representation of a single finger compared to the neighbouring finger results in changes in the representation of fingers in SI (Weiss *et al.*, 1998, 2000). Probably more important, the replantation itself does not allow a one-by-one single nerve fibre surgery leading to significant disturbances of the pattern of afferent input after replantation surgery. This might lead to a blurred representation of D1 within SI resulting in a difference of ECD location to D1 stimulation between hemispheres. Another interpretation of this difference in ECD locations is persistent pain. Persistent pain in patients with unilateral traumatic nerve injury has been shown to influence mean global field power and the distribution of magnetic fields probably resulting from different dipole locations (Theuvsen *et al.*, 2011).

Importantly, the difference in ECD locations to D1 stimulation significantly depends on pain intensity, as shown by the significant correlation between these parameters. The difference in ECD location was smaller the stronger the persistent pain in the replanted extremity was experienced. This result might be explained in the following way: there coexist at least two complementary processes; processes driven by the partial deinnervation (or disturbed reinnervation) and processes driven by persistent pain. Deafferentation is known to cause shrinkage of the deafferented representation that is accompanied by an invasion of neighbouring representations. If deafferentation would be the leading factor for changes in ECD locations and for pain, then one should expect a positive correlation between pain experience and differences in ECD locations. Persistent pain experience seems to maintain the representation, according to recent data by Makin *et al.* (2013). If persistent pain maintained the representation, then the stimulation of D1 in the replanted hand would result in activation at the same location where the representation was located before the event of amputation, i.e. persistent pain experience might maintain the representation at the location where it used to be represented before

**Table 6** Partial correlations between average pain score and measures of cortical reorganization in the thumb area controlling for a third factor

Factor	ED × Factor			$\Delta Q(F) \times \text{Factor}$			APS × Factor			ED × APS   Factor			$\Delta Q(F) \times \text{APS}   \text{Factor}$		
	r	P	R <sup>2</sup>	r	P	R <sup>2</sup>	r	P	R <sup>2</sup>	r	P	R <sup>2</sup>	r	P	R <sup>2</sup>
$\Delta$ Time	−0.079	0.414	0.00	0.560	0.092	0.31	0.346	0.181	0.12	−0.625*	0.049	0.39	−0.808*	0.015	0.65
Age	−0.215	0.276	0.05	0.057	0.876	0.00	0.556	0.060	0.31	−0.607	0.055	0.37	−0.618	0.102	0.38
Replantation level	0.076	0.417	0.00	−0.030	0.935	0.00	0.596*	0.045	0.36	−0.822*	0.006	0.68	−0.572	0.139	0.33
Kind of replantation	0.105	0.387	0.01	−0.238	0.429	0.06	−0.456	0.109	0.21	−0.638*	0.044	0.41	−0.660	0.075	0.44
Disrupted arm nerves	0.364	0.151	0.13	0.686*	0.029	0.47	−0.463	0.105	0.21	−0.538	0.085	0.29	−0.183	0.665	0.03

All the *P*-values presented in the table are two-tailed correlation values. APS = average pain score; ED = Euclidean distance between the ECD localization for left D1 stimulation and the ECD localization for right D1 stimulation;  $\Delta Q(F)$  = difference in ECD strength between the hemispheres; ED × Factor: correlation between ED and Factor;  $\Delta Q(F) \times \text{Factor}$ : correlation between  $\Delta Q(F)$  and Factor; APS × Factor: correlation between APS and Factor; ED × APS | Factor: first-order partial correlations between ED and APS in dependence of Factor;  $\Delta Q(F) \times \text{APS} | \text{Factor}$ : first-order partial correlations between  $\Delta Q(F)$  and APS in dependence of Factor;  $\Delta$  Time = time since replantation; Replantation level: forearm (= 1), elbow (= 2), upper arm (= 3); Kind of replantation: Subtotal (= 1), total (= 2); Disrupted arm nerves: N. medianus, N. radialis and N. ulnaris were disrupted (= 1), two of those three arm nerves disrupted (= 2), one of those three arm nerves disrupted (= 3).

amputation and replantation. Thus, the changes in ECD to D1 stimulation of the replanted hand are smaller the stronger pain is experienced. Thus, this more stable representation can be interpreted as a kind of ‘use-(pain) dependent’ reorganization of the representation in SI in line with the persistent representation model (Makin *et al.*, 2013).

Another possible explanation of the negative association between the changes in hand representation and experienced pain in the replanted extremity might be the coexistence of somatosensory and nociceptive maps as suggested by Mancini *et al.* (2012). These maps might be highly collocated and aligned with each other, making it difficult to distinguish between them with the methods used in our study. According to this explanation, the negative association between pain and hand reorganization would therefore reflect changes, not in the somatosensory map, but in the hand area of the nociceptive map.

## Additional factors influencing the representation in the primary somatosensory cortex

A striking difference between amputees and patients with replanted upper extremities is the rehabilitation of motor skills of the previously amputated body part as reinnervation gradually occurs. Even though fine motor actions cannot be completely restored, physiotherapeutic interventions as well as the increasing use of the replanted limb in everyday life might also lead to a reorganization within the somatosensory cortices. The observed difference between D1 representations might indicate use-dependent plasticity during which D1 gained further cortical resources resulting in an enlarged D1 representation area of SI. The reduced sensibility of the replanted hand thereby recovers over time accompanied by improved motor skills. The idea of a gain in cortical resources of the D1 representation area is further supported by the fact that descriptive analyses of the coordinates showed that the ECD location to lip stimulation on the replanted body side was situated more inferior relative to the other side. This is a possible indication that the D1 representation area might have enlarged not only towards the remaining hand area but also

towards the lip area. Map expansion has been shown to be associated with a gain in performance in animals (Jenkins *et al.*, 1990; Recanzone *et al.*, 1992a, b, c) and in humans (Elbert *et al.*, 1995; Sterr *et al.*, 1998a, b; Hashimoto *et al.*, 2004). The possible enlargement of the D1 area in SI thus might reflect compensation and an improved functionality of the hand (Kalisch *et al.*, 2009; Reuter *et al.*, 2012).

## Limitations and future directions

Several limitations of the present study warrant discussion. One important limitation is the lack of a healthy control group. The hemisphere ipsilateral to the replantation served as comparison as it is considered to be not directly changed by the deafferentation and because variation within subjects is considered minimal. We referred to findings from previous studies in healthy subjects that have reported variations of 3 to 6 mm in the corresponding representation in the SI of each hemisphere (Gallen *et al.*, 1993). However, there are hints that point to an involvement of somatosensory representations in SI both ipsi- and contralateral to chronic pain after unilateral nerve injury (Theuvsenet *et al.*, 2011). Therefore, future studies should consider a control group to analyse changes of ECD location and strength in each of the hemispheres separately and to assess not only relative changes as reported here.

Our sample size is sufficiently large for the analyses; it is one of the largest studies analysed to date with respect to cortical reorganization in patients after macroreplantation. Nevertheless, the number of patients enrolled is still too small to account for the heterogeneity of injuries that can precede macroreplantations. A larger sample would be necessary to investigate differences in reorganization that depend on the level of amputation. The more proximal the amputation has occurred, the longer the reinnervation takes and the greater the risk for distorted nerve growth. A larger sample size would also allow for more reliable results concerning correlations between pain and the difference in ECD locations to D1 stimulation taking into account the borderline significance ( $P = 0.04$ – $0.05$ ). Another limitation is that the time window between replantation and examination is quite varied. Future studies would benefit from a larger cohort evaluated in a

longitudinal study so that the time course of reorganization processes suggested here might be characterized. In such a study it might be possible to assess whether maladaptive plasticity triggered by deafferentation and pain-induced plasticity are independent processes. Other aspects such as training-dependent plasticity during rehabilitation programs should also be considered as additional influencing factors.

## Conclusion

In summary, we found cortical reorganization within the SI of patients who underwent immediate replantation of a traumatically amputated upper limb. This reorganization seems to be mediated by at least two complementary processes: (i) reorganization of representations neighbouring the representation of the replanted extremity; and (ii) reorganization of the representation of the replanted extremity, which correlates negatively with the pain still experienced in the replanted limb.

## Acknowledgements

Thanks to Dr. Sandra Preißler and Marcel Franz for their contribution in data acquisition and analyses. We also thank Dr. Jeremy Thorne for helpful discussion of the data and language advice and the reviewers for their extremely helpful comments.

## Funding

This study was supported in part by German Social Accident Insurance (DGUV FR196). There are no conflicts of interest for any of the authors.

## Supplementary material

Supplementary material is available at Brain online.

## References

Battiston B, Tos P, Clemente A, Pontini I. Actualities in big segments replantation surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60: 849–55.

Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, et al. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 1997; 17: 5503–8.

Björkman A, Waites A, Rosén B, Larsson EM, Lundborg G. Cortical reintegration of a replanted hand and an osseointegrated thumb prosthesis. *Acta Neurochir Suppl* 2007a; 100: 109–12.

Björkman A, Waites A, Rosén B, Lundborg G, Larsson EM. Cortical sensory and motor response in a patient whose hand has been replanted: one-year follow up with functional magnetic resonance imaging. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2007b; 41: 70–6.

Brenneis C, Löscher WN, Egger KE, Benke T, Schocke M, Gabl MF, et al. Cortical motor activation patterns following hand transplantation and replantation. *J Hand Surg Br* 2005; 30: 530–3.

Buchner H, Reinartz U, Waberski TD, Gobbelé R, Noppeney U, Scherg M. Sustained attention modulates the immediate effect of

de-afferentation on the cortical representation of the digits: source localization of somatosensory evoked potentials in humans. *Neurosci Lett* 1999; 260: 57–60.

Candia V, Wienbruch C, Elbert T, Rockstroh B, Ray W. Effective behavioral treatment of focal hand dystonia in musicians alters somatosensory cortical organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7942–6.

Darnall BD, Ephraim P, Wegener ST, Dillingham T, Pezzin L, Rossbach P, et al. Depressive symptoms and mental health service utilization among persons with limb loss: results of a national survey. *Arch Phys Med Rehab* 2005; 86: 650–8.

Desmond DM. Coping, affective distress, and psychosocial adjustment among people with traumatic upper limb amputations. *J Psychosom Res* 2007; 62: 15–21.

Eickhoff SB, Dafotakis M, Grefkes C, Shah NJ, Zilles K, Piza-Katzer H. Central adaptation following heterotopic hand replantation probed by fMRI and effective connectivity analysis. *Exp Neurol* 2008; 212: 132–44.

Elbert T, Candia V, Altenmüller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, et al. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 1998; 9: 3571–5.

Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W, et al. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 1994; 5: 2593–7.

Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995; 270: 305–9.

Elbert T, Sterr A, Flor H, Rockstroh B, Knecht S, Pantev C, et al. Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Exp Brain Res* 1997; 117: 161–4.

Faggini BM, Nguyen KT, Nicolelis MA. Immediate and simultaneous sensory reorganization at cortical and subcortical levels of the somatosensory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9428–33.

Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 2002; 1: 182–9.

Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482–4.

Flor H, Elbert T, Mühlnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 1998; 119: 205–12.

Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 873–81.

Florence SL, Kaas JH. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 1995; 15: 8083–95.

Gallen CC, Sobel DF, Lewine JD, Sanders JA, Hart BL, Davis LE, et al. Neuromagnetic mapping of brain function. *Radiology* 1993; 87: 863–7.

Gotz T, Huonker R, Miltner WH, Witte OW, Dettner K, Weiss T. Task requirements change signal strength of the primary somatosensory M50: Oddball vs. one-back tasks. *Psychophysiology* 2011; 48: 569–77.

Graham B, Adkins P, Tsai TM, Firrell J, Breidenbach WC. Major replantation versus revision amputation and prosthetic fitting in the upper extremity: a late functional outcomes study. *J Hand Surg* 1998; 23: 783–91.

Grüsser SM, Mühlnickel W, Schaefer M, Villringer K, Christmann C, Koeppel C, et al. Remote activation of referred phantom sensation and cortical reorganization in human upper extremity amputees. *Exp Brain Res* 2004; 154: 97–102.

Grüsser SM, Winter C, Mühlnickel W, Denke C, Karl A, Villringer K, et al. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience* 2001; 102: 263–72.

Hahn P, Frank U, Genz G, Lanz U. Replantation. Indications and organization. *Orthopade* 1998; 27: 414–21.



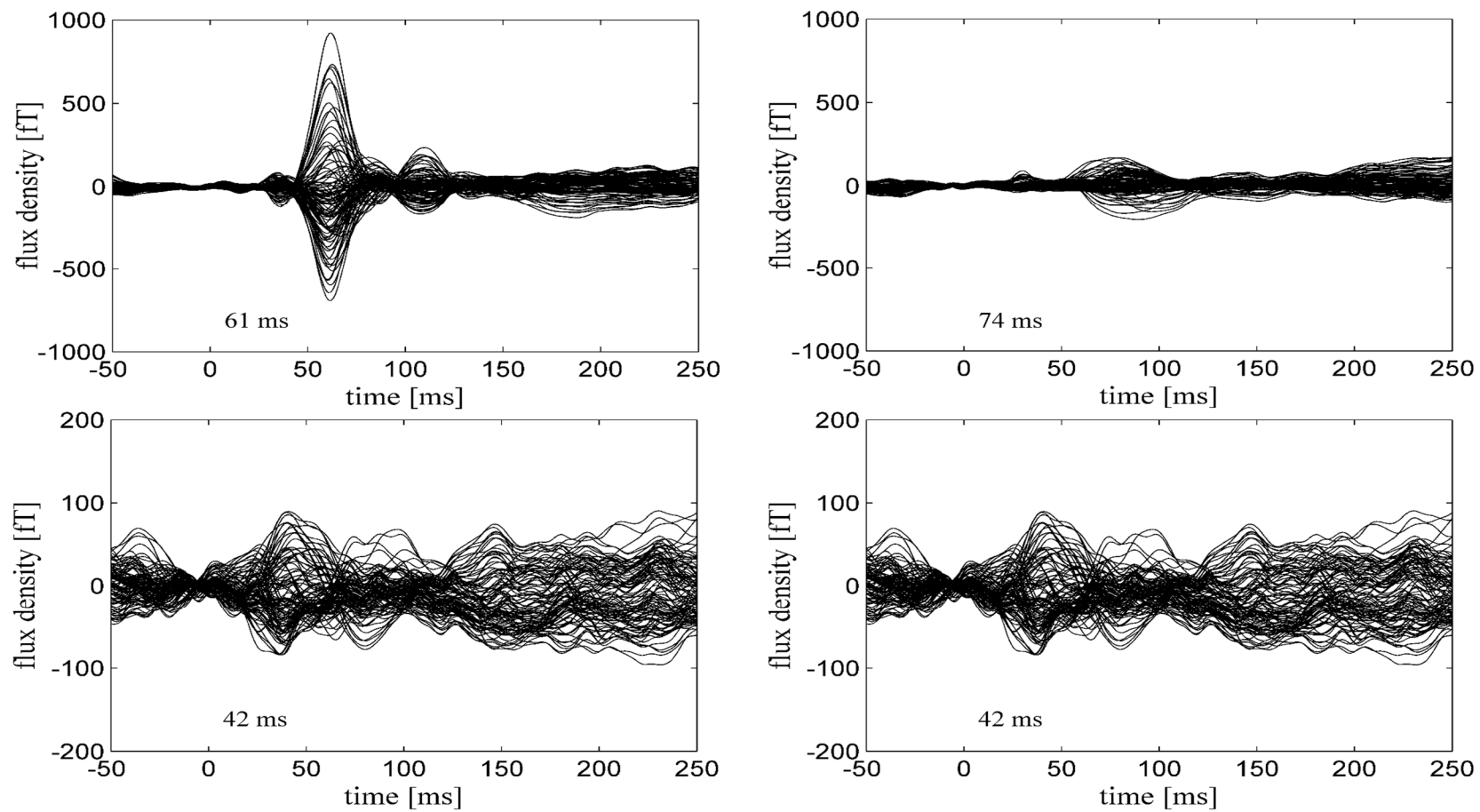
- Hashimoto I, Suzuki A, Kimura T, Iguchi Y, Tanosaki M, Takino R, et al. Is there training-dependent reorganization of digit representations in area 3b of string players? *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 435–47.
- Hierner R, Berger A. Long-term results after total and subtotal macro-amputations of the upper limb. *Eur J Plast Surg* 2005; 28: 119–30.
- Hirche C, Germann G. Makroreplantationen - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2010; 5: 57–72.
- Ipsen T, Lundkvist L, Barfred T, Pless J. Principles of evaluation and results in microsurgical treatment of major limb amputations. A follow-up study of 26 consecutive cases 1978–1987. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1990; 24: 75–80.
- Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 1990; 63: 82–104.
- Kalisch T, Ragert P, Schwenkreis P, Dinse HR, Tegenthoff M. Impaired tactile acuity in old age is accompanied by enlarged hand representations in somatosensory cortex. *Cereb Cortex* 2009; 19: 1530–8.
- Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 2001; 21: 3609–18.
- Karl A, Diers M, Flor H. P300-amplitudes in upper limb amputees with and without phantom limb pain in a visual oddball paradigm. *Pain* 2004a; 110: 40–8.
- Karl A, Mühlnickel W, Kurth R, Flor H. Neuroelectric source imaging of steady-state movement-related cortical potentials in human upper extremity amputees with and without phantom limb pain. *Pain* 2004b; 110: 90–102.
- Knecht S, Henningsen H, Elbert T, Flor H, Hohling C, Pantev C, et al. Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain* 1996; 119: 1213–9.
- Knecht S, Henningsen H, Höhling C, Elbert T, Flor H, Pantev C, et al. Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain* 1998; 121: 717–24.
- Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Elzinga A, van der Schans CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000; 87: 33–41.
- Langer N, Hanggi J, Muller NA, Simmen HP, Jancke L. Effects of limb immobilization on brain plasticity. *Neurology* 2012; 78: 182–8.
- Lissek S, Wilimzig C, Stude P, Pleger B, Kalisch T, Maier C, et al. Immobilization impairs tactile perception and shrinks somatosensory cortical maps. *Curr Biol* 2009; 19: 837–42.
- Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci* 1999; 2: 501–2.
- Lundborg G, Richard P. Bunge memorial lecture. Nerve injury and repair—a challenge to the plastic brain. *J Peripher Nerv Syst* 2003; 8: 209–26.
- Makin TR, Scholz J, Filippini N, Henderson Slater D, Tracey I, Johansen-Berg H. Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nat Commun* 2013; 4: 1570.
- Mancini F, Haggard P, Iannetti GD, Longo MR, Sereno MI. Fine-grained nociceptive maps in primary somatosensory cortex. *J Neurosci* 2012; 32: 17155–62.
- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 1984; 224: 591–605.
- Piza-Katzer H, Brenneis C, Loscher WN, Benke T, Schocke M, Gabl MF, et al. Cortical motor activation patterns following hand transplantation and replantation. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 100: 113–5.
- Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 1991; 252: 1857–60.
- Preißler S, Feiler J, Dietrich C, Hofmann GO, Miltner WH, Weiss T. Gray matter changes following limb amputation with high and low intensities of phantom limb pain. *Cereb Cortex* 2013; 23: 1038–48.
- Recanzone GH, Jenkins WM, Hradek GT, Merzenich MM. Progressive improvement in discriminative abilities in adult owl monkeys performing a tactile frequency discrimination task. *J Neurophysiol* 1992a; 67: 1015–30.
- Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM. Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J Neurophysiol* 1992b; 67: 1057–70.
- Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol* 1992c; 67: 1031–56.
- Reuter EM, Voelcker-Rehage C, Vieluf S, Godde B. Touch perception throughout working life: effects of age and expertise. *Exp Brain Res* 2012; 216: 287–97.
- Röricht S, Machetanz J, Irlbacher K, Niehaus L, Biemer E, Meyer BU. Reorganization of human motor cortex after hand replantation. *Ann Neurol* 2001; 50: 240–9.
- Rossini PM, Martino G, Narici L, Pasquarelli A, Peresson M, Pizzella V, et al. Short-term brain 'plasticity' in humans: transient finger representation changes in sensory cortex somatotopy following ischemic anesthesia. *Brain Res* 1994; 642: 169–77.
- Schaefer M, Mühlnickel W, Grüsser SM, Flor H. Reproducibility and stability of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topogr* 2002; 14: 179–89.
- Schaefer M, Nöennig N, Karl A, Heinze HJ, Rotte M. Reproducibility and stability of neuromagnetic source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topogr* 2004; 17: 47–53.
- Sens E, Teschner U, Meissner W, Preul C, Huonker R, Witte OW, et al. Effects of temporary functional deafferentation on the brain, sensation, and behavior of stroke patients. *J Neurosci* 2012; 32: 11773–9.
- Sterr A, Müller MM, Elbert T, Rockstroh B, Pantev C, Taub E. Changed perceptions in Braille readers. *Nature* 1998a; 391: 134–5.
- Sterr A, Müller MM, Elbert T, Rockstroh B, Pantev C, Taub E. Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multi-finger Braille readers. *J Neurosci* 1998b; 18: 4417–23.
- Taulu S, Simola J, Kajola M. Applications of the signal space separation method. *IEEE Trans Signal Process* 2005; 53: 3359–72.
- Theuvenet PJ, de Munck JC, Peters MJ, van Ree JM, Lopes da Silva FL, Chen AC. Anesthetic block of pain-related cortical activity in patients with peripheral nerve injury measured by magnetoencephalography. *Anesthesiology* 2011; 115: 375–86.
- Weiss T, Miltner WH, Adler T, Bruckner L, Taub E. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neurosci Lett* 1999; 272: 131–4.
- Weiss T, Miltner WH, Dillmann J, Meissner W, Huonker R, Nowak H. Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuroreport* 1998; 9: 213–6.
- Weiss T, Miltner WH, Huonker R, Friedel R, Schmidt I, Taub E. Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp Brain Res* 2000; 134: 199–203.
- Weiss T, Miltner WH, Liepert J, Meissner W, Taub E. Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 3413–23.
- Wiech K, Preissl H, Birbaumer N. Neuroimaging of chronic pain: phantom limb and musculoskeletal pain. *Scand J Rheumatol* 2000; 113 (Suppl): 13–8.
- Yang TT, Gallen C, Schwartz B, Bloom FE, Ramachandran VS, Cobb S. Sensory maps in the human brain. *Nature* 1994a; 368: 592–3.
- Yang TT, Gallen CC, Ramachandran VS, Cobb S, Schwartz BJ, Bloom FE. Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport* 1994b; 5: 701–4.

## SUPPLEMENT

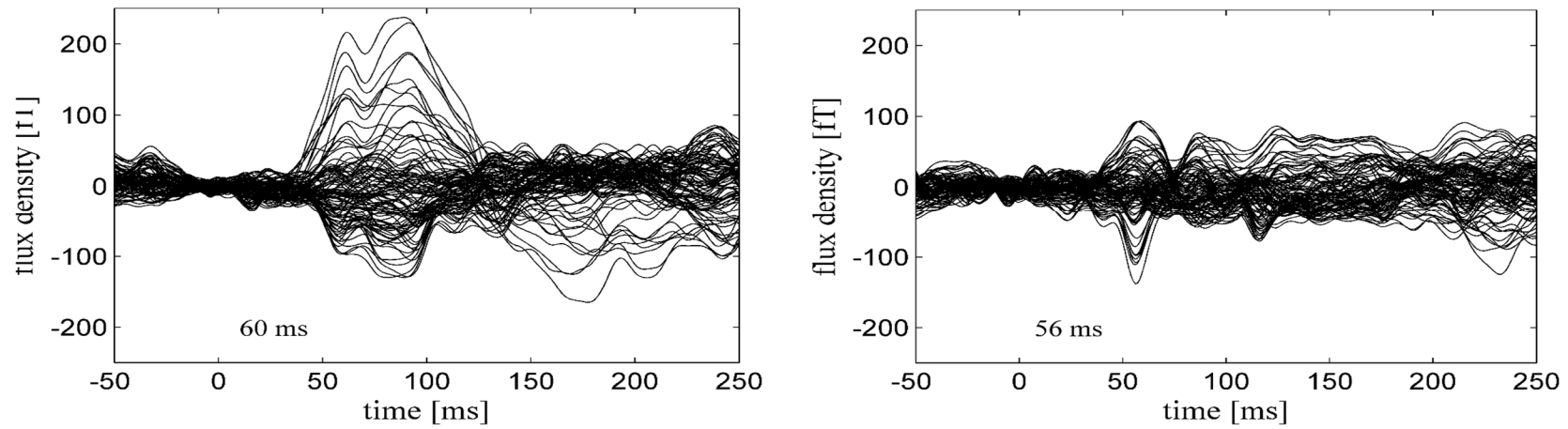
### Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study

Kathrin Blume, Caroline Dietrich, Ralf Huonker, Theresa Götz, Elisabeth Sens, Reinhard Friedel, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiß

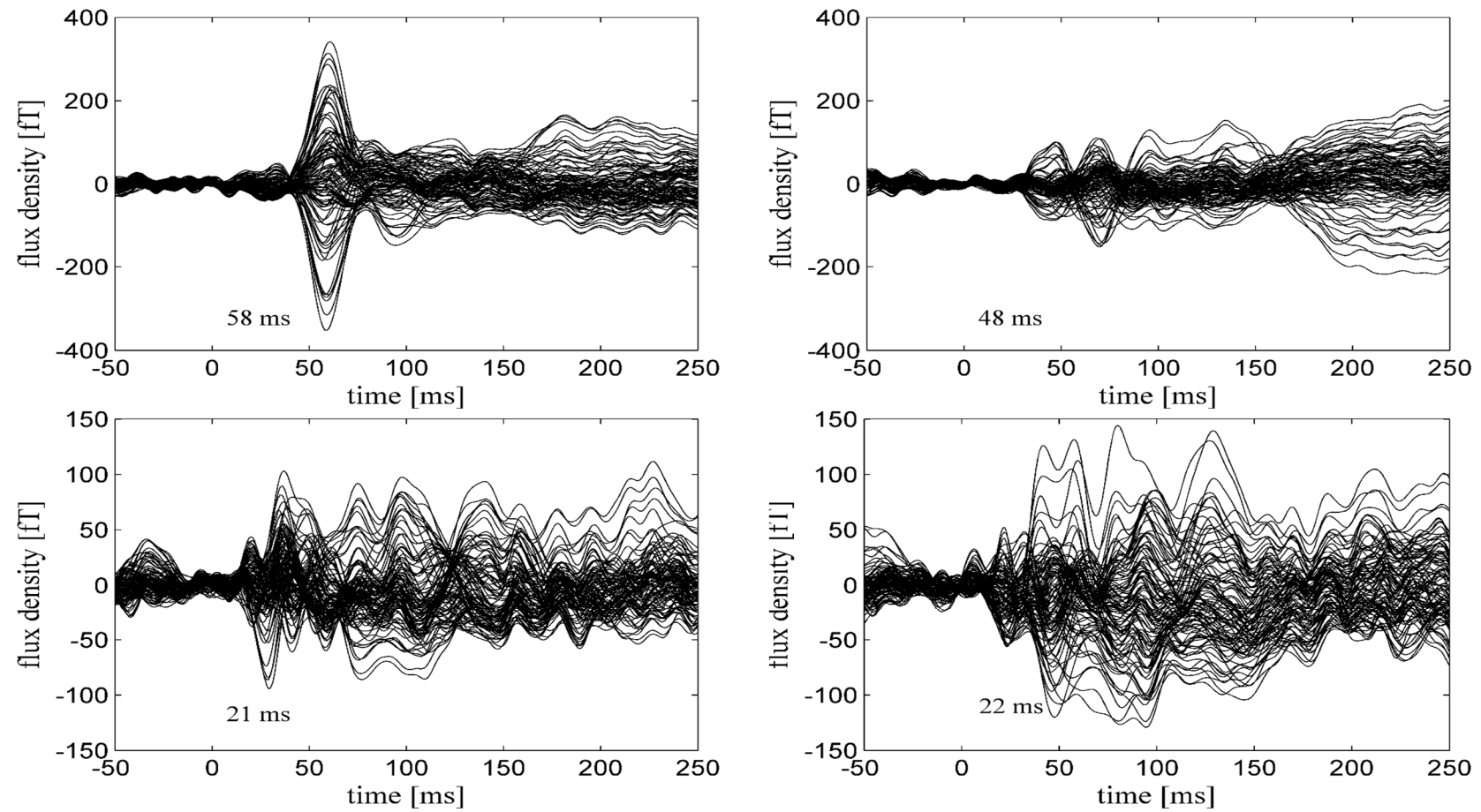
Status: Veröffentlicht in *BRAIN* (2014), 137(3): 757–769.



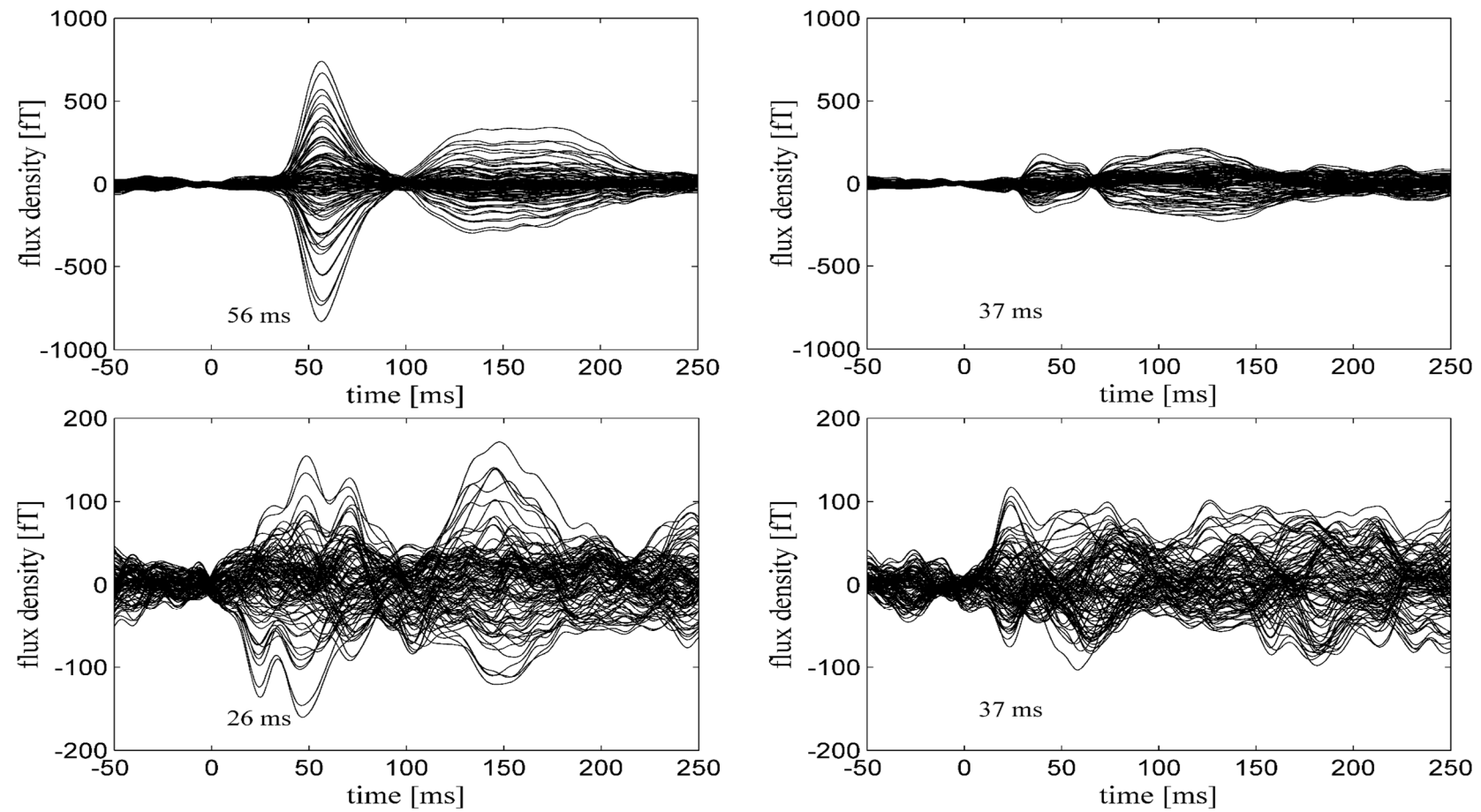
**Figure S1.** Butterfly plots for subject 02. Left upper panel: D1 contralateral to replantation, right upper panel: D1 ipsilateral to replantation, left lower panel: lip contralateral to replantation, right lower panel: lip ipsilateral to replantation.



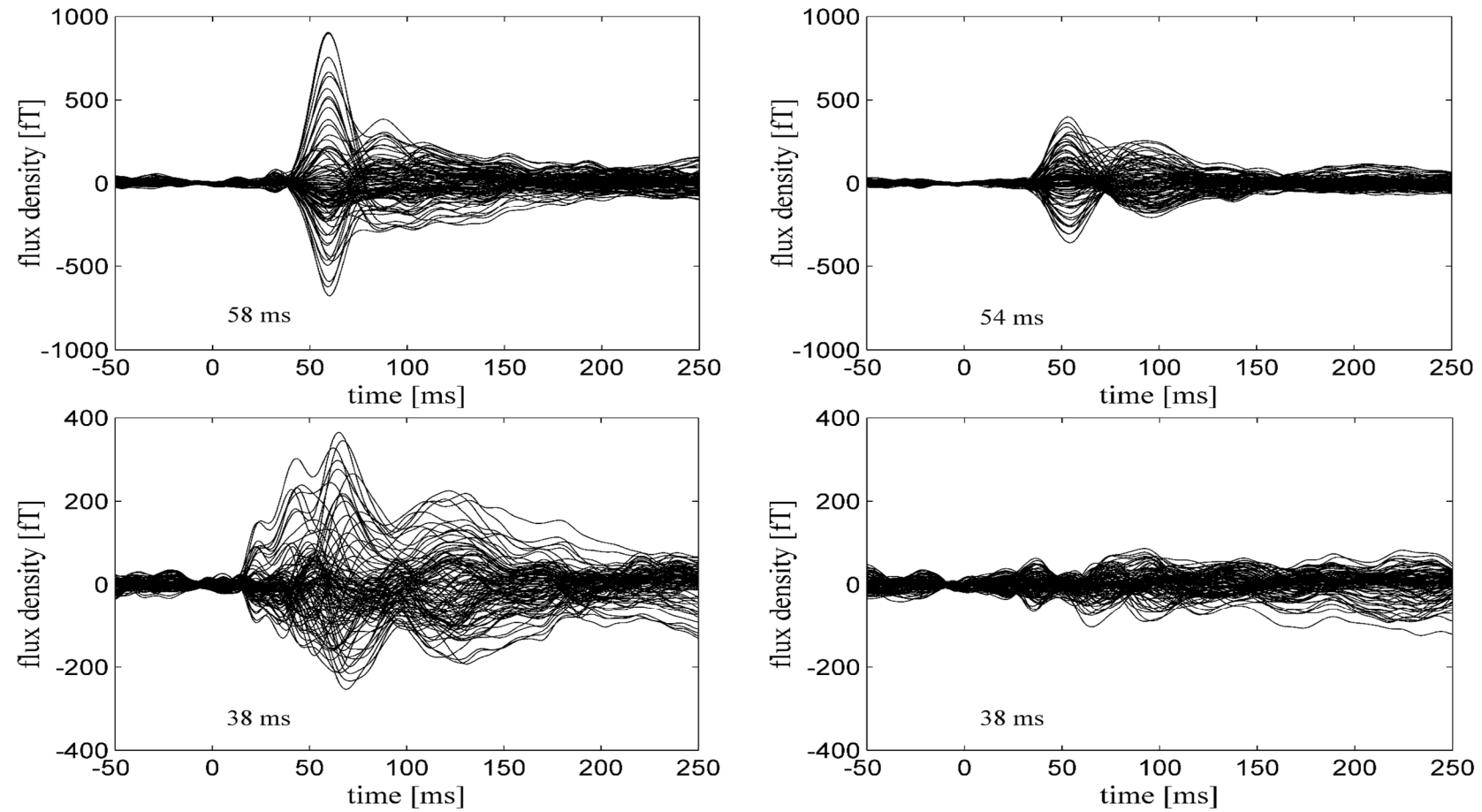
**Figure S2.** Butterfly plots for subject 04. Left panel: D1 contralateral to replantation, right panel: D1 ipsilateral to replantation.



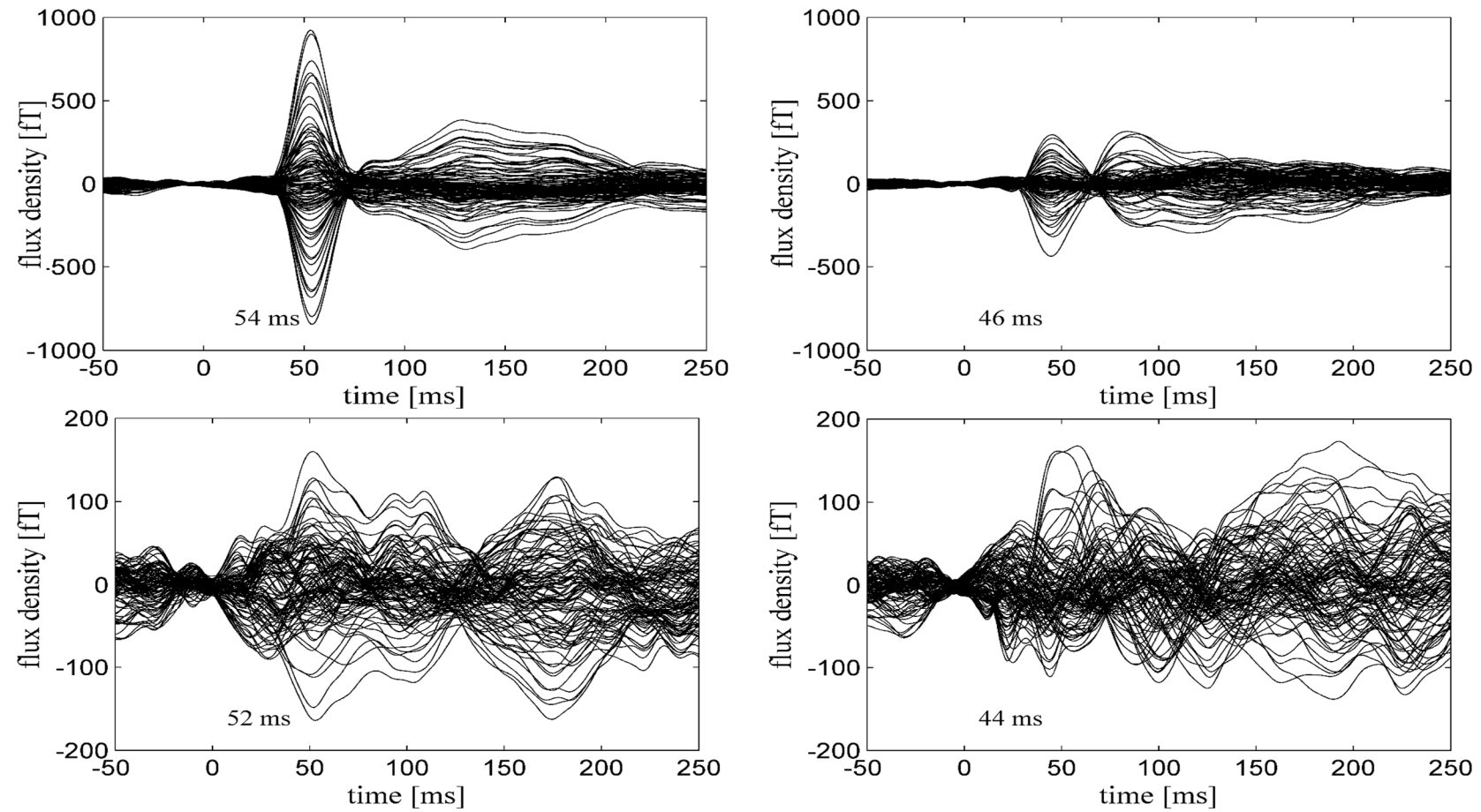
**Figure S3.** Butterfly plots for subject 06. Left upper panel: D1 contralateral to replantation, right upper panel: D1 ipsilateral to replantation, left lower panel: lip contralateral to replantation, right lower panel: lip ipsilateral to replantation.



**Figure S4.** Butterfly plots for subject 07. Left upper panel: D1 contralateral to replantation, right upper panel: D1 ipsilateral to replantation, left lower panel: lip contralateral to replantation, right lower panel: lip ipsilateral to replantation.

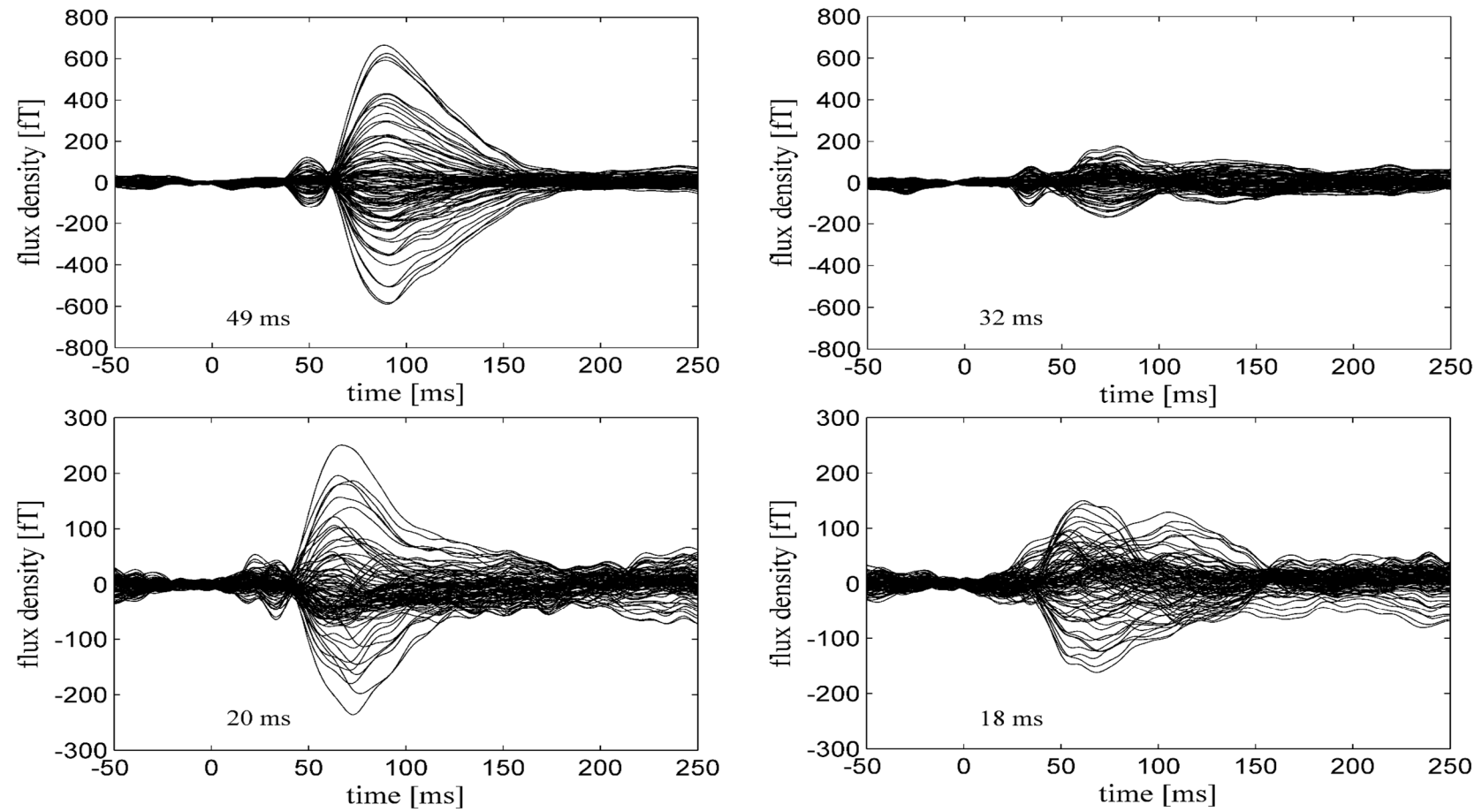


**Figure S5.** Butterfly plots for subject 13. Left upper panel: D1 contralateral to replantation, right upper panel: D1 ipsilateral to replantation, left lower panel: lip contralateral to replantation, right lower panel: lip ipsilateral to replantation.

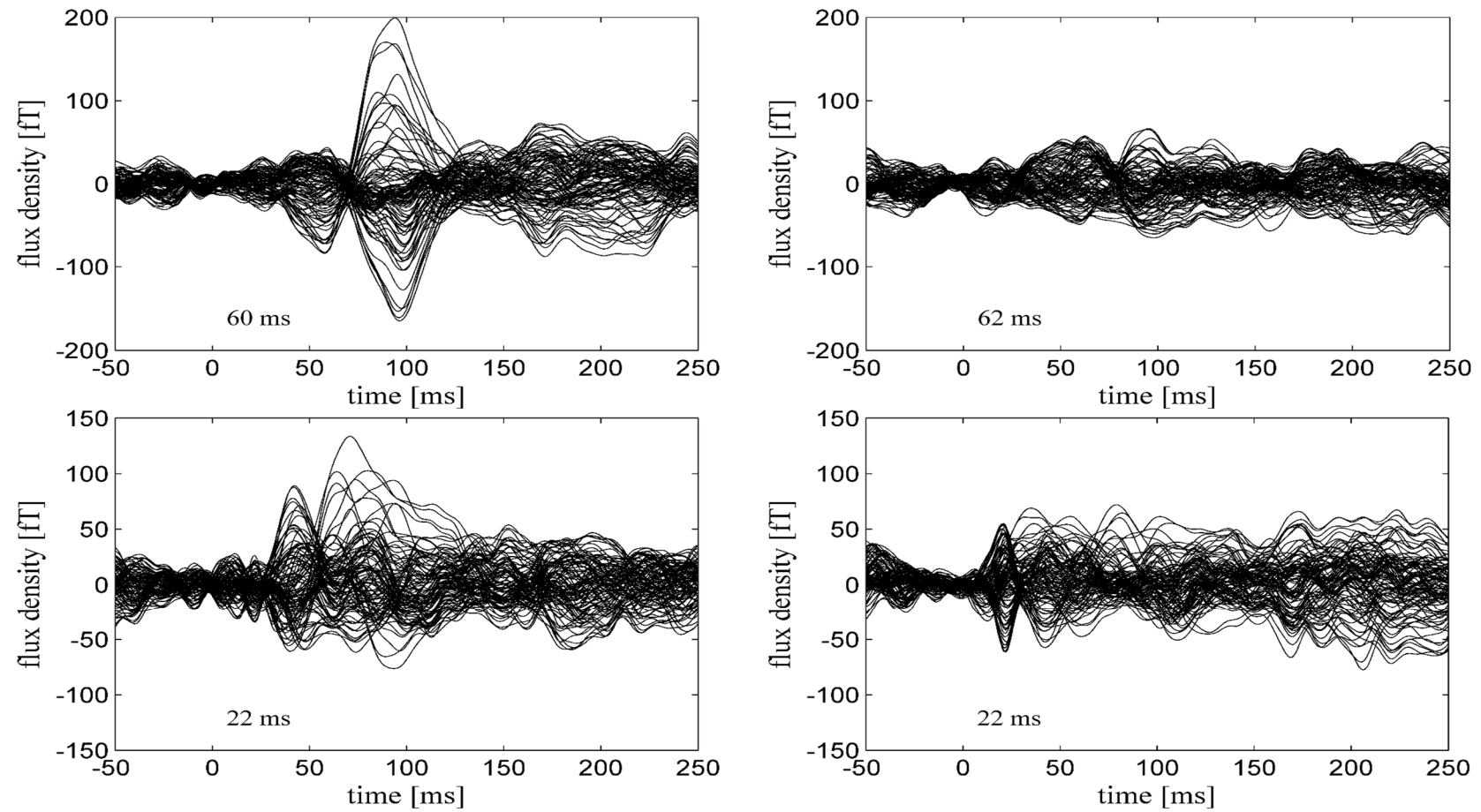


**Figure S6.** Butterfly plots for subject 15. Left upper panel: D1 contralateral to replantation, right upper panel: D1 ipsilateral to replantation, left lower panel: lip contralateral to replantation, right lower panel: lip ipsilateral to replantation.

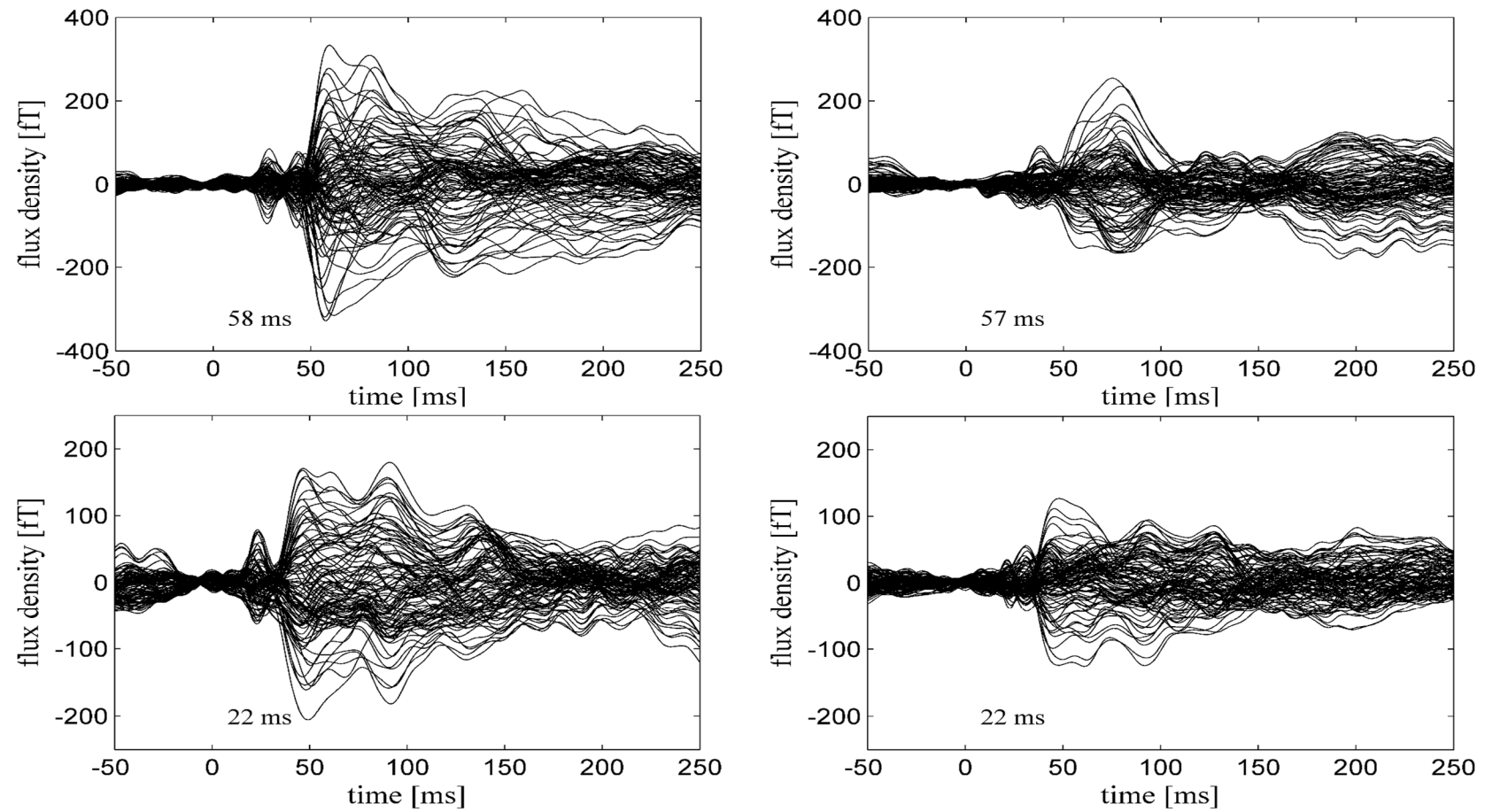




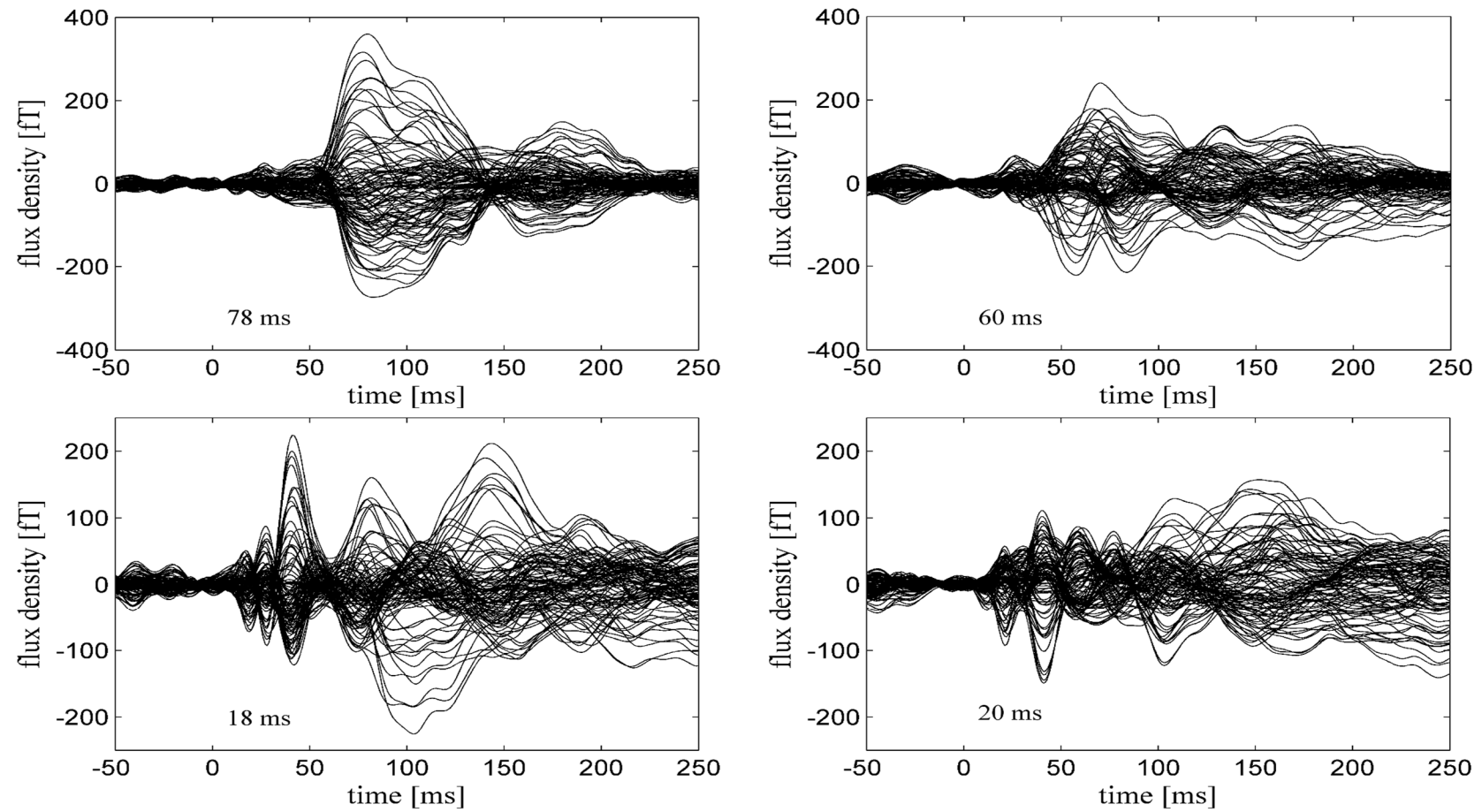
**Figure S7.** Butterfly plots for subject 16. Left upper panel: D1 contralateral to replantation, right upper panel: D1 ipsilateral to replantation, left lower panel: lip contralateral to replantation, right lower panel: lip ipsilateral to replantation.



**Figure S8.** Butterfly plots for subject 17. Left upper panel: D1 contralateral to replantation, right upper panel: D1 ipsilateral to replantation, left lower panel: lip contralateral to replantation, right lower panel: lip ipsilateral to replantation.



**Figure S9.** Butterfly plots for subject 18. Left upper panel: D1 contralateral to replantation, right upper panel: D1 ipsilateral to replantation, left lower panel: lip contralateral to replantation, right lower panel: lip ipsilateral to replantation.



**Figure S10.** Butterfly plots for subject 19. Left upper panel: D1 contralateral to replantation, right upper panel: D1 ipsilateral to replantation, left lower panel: lip contralateral to replantation, right lower panel: lip ipsilateral to replantation.

### PUBLIKATION III

#### Persistierende Schmerzen und kortikale Reorganisation nach Makroreplantationen der oberen Extremität

Kathrin Blume, Caroline Dietrich, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiß

Status: Veröffentlicht in *Der Schmerz* (2018), 32(3): 207–210.

Schmerz 2018 · 32:207–210

<https://doi.org/10.1007/s00482-018-0271-0>

Online publiziert: 5. Februar 2018

© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature – all rights reserved 2018



K. Blume<sup>1</sup> · C. Dietrich<sup>1</sup> · G. O. Hofmann<sup>2,3</sup> · W. H. R. Miltner<sup>1</sup> · T. Weiss<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lehrstuhl für Klinische Psychologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

<sup>3</sup> Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost Halle/Saale, Halle/Saale, Deutschland

# Persistierende Schmerzen und kortikale Reorganisation nach Makroreplantationen der oberen Extremität

## Originalpublikation

Blume KR, Dietrich C, Huonker R, Goetz T, Sens E, Friedel R, Hofmann GO, Miltner WHR, Weiss T (2014) Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain* 137:757–769

**Hintergrund.** Die chirurgische Wiederangliederung traumatisch amputierter Körperteile ist dank ausgereifter mikrochirurgischer Techniken inzwischen nicht mehr nur eine wertvolle Alternative zur Stumpfversorgung und Prothesenanpassung. In den Fällen, in denen Replantationen möglich sind, sind sie vielmehr als Goldstandard anzusehen, da zahlreiche negative Konsequenzen von Amputationen, wie Phantomschmerzen im amputierten Körperteil [7, 15, 19, 20] oder Angst und Depressionen [12], vermieden oder reduziert werden. Zudem sind auch das funktionelle Ergebnis und die wiedererlangte Sensibilität nach einer Replantation der Prothese gleichwertig oder überlegen [11]. Diese Vorteile rechtfertigen die Wahl, die Körperintegrität durch Replantation zu erhalten, da eine erhöhte Lebensqualität damit einhergeht [9, 11]. Dennoch bleiben auch bei Makroreplantationen Probleme. So ist ein Teil der Replantationspatienten von persistierenden Schmerzen betroffen [23]. Auch das sensorische und funktionelle Ergebnis von Replantationen hat sich in den vergangenen Jahrzehnten

nicht im gleichen Maße verbessert, wie sich die mikrochirurgischen Verfahren weiterentwickelt haben [14]. So bleibt die funktionelle Wiederherstellung nach Makroreplantationen, der eine Amputation proximal des Radiokarpalgelenks vorausgeht, eine große Herausforderung [12]. Eine mögliche Ursache dafür sind die zahlreichen Veränderungen, die sowohl eine Amputation als auch eine Replantation im peripheren Nervensystem und im Kortex bewirkt. Bislang gibt es nur wenige Studien zu den Veränderungen in der homunkulären Organisation in den somatosensorischen Kortexen, die sowohl durch die Replantation als auch durch die potenzielle und allmählich verlaufende Reinnervierung angestoßen werden [1, 3]. Die bisherigen Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass periphere Mechanismen allein die nicht zufriedenstellende Wiederherstellung der Sensibilität und der Funktionalität des Replantats sowie die persistierenden Schmerzen nicht ausreichend erklären können. Ziel dieser Studie war es, zentrale Prozesse im Sinn kortikaler Plastizität nach Makroreplantationen und deren Zusammenhang mit persistierenden Schmerzen zu untersuchen.

**Methoden.** An der Studie nahmen 19 Patienten (2 Frauen, 17 Männer, Altersbereich: 23–69 Jahre) mit Makroreplantation an der oberen Extremität teil (Tab. 1). Die Daten von 13 Patienten wurden in die MEG-Analyse einbezogen.

Ausgeschlossen wurden 2 Patienten, bei denen trotz erfolgreicher Replantation des Arms der Daumen amputiert werden musste (Patienten 01 und 03), 3 Patienten mit vollständigen oder teilweisen Plexusausrissen (Patienten 08, 09 und 12) sowie ein Patient, bei dem die Amputation knapp distal des Radiokarpalgelenks erfolgte (Mikroreplantation Patient 05). Alle Studienteilnehmer wurden zu Schmerzen im replantierten Arm befragt. Aus den Angaben für die aktuelle sowie die durchschnittliche und maximale Schmerzstärke mit Bezug auf die vorausgegangenen 4 Wochen, erhoben mittels visueller Analogskala (0 – kein Schmerz; 10 – maximal vorstellbarer Schmerz), wurde für jeden Probanden eine mittlere Schmerzstärke berechnet. Die mittlere Schmerzstärke ergab sich aus dem Mittelwert der Angaben zu diesen drei Items. Für eine präzisere Darstellung und um die Ergebnisse einfacher in Prozent ausdrücken zu können, wurde die so ermittelte mittlere Schmerzstärke mit dem Faktor 10 multipliziert.

Die Bewertung der kortikalen Veränderungen erfolgte mittels somatosensorisch-evozierter Felder (SEF), die nach pneumatischer Stimulation von Daumen und Lippe auf beiden Seiten von einem Magnetenzephalographen (MEG, Ganzkopfsystem mit 306 unabhängigen Sensoren, Elekta Neuromag®) erfasst wurden. Pro Stimulationsort wurden mindestens 400 taktile Reize auf die Haut aufgebracht. Das Interstimulusintervall

**Tab. 1** Demografische und replantationsspezifische Details

Patient	Geschlecht	Alter bei Replantation	Seit Replantation vergangene Monate	Replantierte Seite	Amputationshöhe	Art der Amputation	Betroffene Armnerven	Mittlere Schmerzstärke
01	m	54	38	l	Oberarm	Total	U, M, R	83,33
02	m	60	173	r	Ellbogen	Subtotal	U, R	Keine Angabe
03	m	34	71	l	Unterarm	Subtotal	U, M, R	16,67
04	m	53	35	l	Unterarm	Subtotal	U, M, R	40,00
05	m	17	235	l	Hand	Subtotal	–	40,00
06	m	43	171	r	Unterarm	Subtotal	U, M	36,67
07	w	14	106	r	Unterarm	Subtotal	U, M, R	20,00
08	m	25	51	l	Oberarm	Plexusausriss	U, M, R	33,33
09	m	49	149	r	Oberarm	Plexusausriss	U, M, R	36,67
10	m	51	42	l	Unterarm	Subtotal	U, M, R	90,00
11	m	43	50	l	Unterarm	Subtotal	U, M, R	60,00
12	w	36	28	r	Oberarm	Plexusausriss	U	96,67
13	m	63	75	l	Ellbogen	Subtotal	U, M, R	36,67
14	m	51	3	l	Oberarm	Total	U, M, R	Keine Angabe
15	m	30	161	l	Unterarm	Subtotal	U, M	0,00
16	m	25	6	l	Unterarm	Total	U, M, R	0,00
17	m	33	172	l	Oberarm	Subtotal	U, M, R	53,33
18	m	18	117	l	Unterarm	Subtotal	U, M, R	36,67
19	m	18	68	l	Unterarm	Subtotal	U, M, R	0,00
M ± SD	–	37,21 ± 16,01	88,40 ± 54,69	–	–	–	–	40,00 ± 28,70

w weiblich; m männlich; l links; r rechts; U Nervus ulnaris; M Nervus medianus; R Nervus radialis; M Mittelwert; SD Standardabweichung

(ISI) variierte dabei pseudorandomisiert zwischen 1000 und 1600 ms. Alle Patienten, die in die MEG-Analyse einbezogen wurden, gaben an, dass die Stimulation während der gesamten Messung deutlich spürbar und schmerzfrei war. Die Analyse der MEG-Daten erfolgte offline mittels DANA Software (Release 3, Elekta AB). Lage und Stärke des Dipols des ersten Maximums im SEF (Daumen 20–80 ms, Lippe 10–60 ms) wurden mittels eines Equivalent-current-dipole-Modells geschätzt, wobei die Dipollösungen ein „goodness of fit“ besser als  $r = 0,75$ , eine Dipolstärke  $> 4 \text{ nAm}$  sowie ein Konfidenzvolumen  $< 1000 \text{ mm}^3$  beizustimmen mussten.

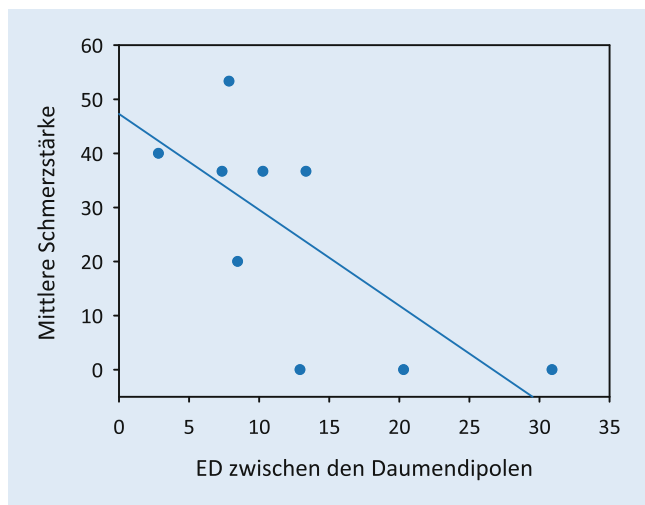
Zur Bestimmung kortikaler Reorganisation wurden euklidische Distanzen (ED) zwischen den Dipolen bestimmt [5], wozu jeweils der Dipol der linken Hemisphäre entlang des Interhemisphärenspalts in die rechte Hemisphäre gespiegelt wurde. Die ED gibt den Abstand zwischen dem aus der linken in die rechte Hemisphäre gespiegelten Dipol und dem Dipol in der rechten Hemisphäre

an. Die so ermittelte ED wurde gegen einen Testwert von 6 mm getestet, da bisherige Forschungsergebnisse darauf hindeuten, dass die Lage der Repräsentationen gleicher Körperteile zwischen den Hemisphären im Mittel 3–6 mm abweichen können [8, 10, 18]. Folglich wurden ED  $> 6 \text{ mm}$  als signifikanter Unterschied in der Lage der Dipole betrachtet. Weiterhin wurden die Differenzen zwischen den Dipolstärken in beiden Hemisphären betrachtet, da wiederholt gezeigt wurde, dass Deafferenzierung von erhöhter Erregbarkeit derjenigen Areale begleitet wird, die das deafferenzierte Körperteil umgeben [13, 22]. Schließlich wurden auch die euklidischen Abstände zwischen Lippen- und Daumenrepräsentationen in beiden Hemisphären miteinander verglichen. In Studien an Armamputierten wurde in früheren Arbeiten [23] der Dipol des intakten Daumens in die andere Hemisphäre gespiegelt, sodass der Abstand zwischen der Lippen- und Daumenrepräsentation auf der intakten Seite mit dem Abstand zwischen der Lippenrepräsentation auf der

betroffenen Seite und der gespiegelten Daumenrepräsentation verglichen werden konnte. War der Abstand auf der betroffenen Seite geringer, so ging man davon aus, dass sich die Lippenrepräsentation in Richtung des deafferenzierten Handareals ausgedehnt hat. Bei den Replantationspatienten lässt sich das zuvor deafferenzierte und teilweise reinnervierte Handareal direkt untersuchen. Weitere Details zur Methode finden sich in [2].

**Ergebnisse.** Unsere Makroreplantationspatienten berichteten zum Teil über starke Schmerzen in der replantierten Extremität ( $M$  [mittlere Schmerzstärke] = 40,00,  $SE = 7,17$ ,  $t = 5,76$ ,  $P < 0,001$ ,  $r = 0,81$ ).

Es zeigte sich eine kortikale Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (S1) sowohl für die Hand- als auch für die Lippenrepräsentation. Die Lage der Dipole, die nach Lippenstimulation ermittelt wurden, unterschied sich im Mittel um mehr als 20 mm ( $M = 20,59 \text{ mm}$ ,  $SD = 7,66 \text{ mm}$ ), was signifikant ( $t = 5,72$ ,  $P \leq 0,005$ ,  $r = 0,90$ ) über



**Abb. 1** ◀ Zusammenhang zwischen der mittleren Schmerzstärke und den euklidischen Distanzen (ED) der Dipole für die Daumenstimulation

der natürlichen Variabilität für korrespondierende Körperareale von bis zu 6 mm liegt [8]. Die Dipolstärken der Lippendipole in den beiden Hemisphären unterschieden sich nicht bedeutsam voneinander.

Die ED zwischen den Dipolen, die für die Daumen ermittelt wurden, betrug im Mittel  $M = 10,51$  mm ( $SD = 5,35$  m). Auch die Lage der Daumendipole unterschied sich um mehr als die natürliche Variabilität ( $M = 10,51$  mm,  $SE = 1,69$  mm,  $t = 2,66$ ,  $P = 0,026$ ). Die Stärke des Daumendipols war zudem in der Hemisphäre kontralateral zur Replantation signifikant höher als ipsilateral zur Replantation ( $M_{\text{kontra}} = 53,98$  nAm,  $SD_{\text{kontra}} = 33,12$  nAm;  $M_{\text{ipsi}} = 21,98$  nAm,  $SD_{\text{kontra}} = 12,24$  nAm;  $MD = 27,20$ ,  $z = -2,90$ ,  $P = 0,001$ ,  $r = -0,87$ ).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Abständen zwischen Lippen- und Daumenrepräsentationen in den beiden Hemisphären ( $M = 0,09$  mm,  $SE = 4,28$  mm,  $t = 0,02$ ,  $P = 0,983$ ).

Spannenderweise zeigte sich zudem ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der mittleren Schmerzintensität und der ED der Dipole für die Daumenstimulationen ( $r = -0,61$ ,  $P$  [einseitig] = 0,04,  $n = 9$ ;  $R^2 = 0,53$ ,  $1 - \beta = 0,72$ ; **Abb. 1**).

## Kommentar

Die vorgestellte Studie zeigt erstmalig bei Personen nach einer Makroreplantation

an einer oberen Extremität, dass trotz allmählicher und erfolgreicher Reinnervation auch Jahre nach der Amputation mit nachfolgender Replantation ( $M = 92$  Monate,  $SD = 67,35$ ) sowohl Schmerzen im replantierten Körperteil persistieren als auch Reorganisationsprozesse in S1 nachweisbar sind. Die S1-Reorganisation der Daumenrepräsentation war zudem negativ mit dem Schmerzerleben der Patienten korreliert. Bei Personen, die stärkere Schmerzen berichteten, lag im Mittel eine geringer ausgeprägte Reorganisation im Handareal von S1 vor. Post-hoc-Analysen ergaben, dass weder Schmerzen noch das Ausmaß an Reorganisation signifikant damit zusammenhängen, wie lange die Replantation bereits zurücklag.

Im Vergleich zwischen den Hemisphären zeigte sich, dass der Lippendipol kontralateral zur Replantation stärker lateral, posterior und inferior lag, während der Daumendipol stärker medial, posterior und superior lag als ipsilateral. Dieses Ergebnis legt eine Reorganisation innerhalb des Handareals in S1 nahe. Damit konnten wir zeigen, dass Reorganisation nicht nur in den Kortexregionen auftritt, die die Repräsentation des replantierten Körperteils umgeben, wie es nach Amputationen gezeigt wurde [20, 21] und in unserer Studie für die Lippenrepräsentation vorliegt. Vielmehr lassen unsere Ergebnisse den Schluss zu, dass auch die Repräsentation des replantierten Körperteils selbst (oder des korrespondierenden

kontralateralen Körperteils) reorganisiert ist. Eine Reorganisation innerhalb des Handareals könnte möglicherweise auch eine Erklärung dafür sein, dass sich die euklidischen Distanzen zwischen den Lippen- und Daumendipolen zwischen den Hemisphären nicht unterscheiden und somit auch, anders als bei Amputationspatienten, keine Ausdehnung des Lippenareals in Richtung des vormals deafferenzierten Daumenareals zu beobachten war.

Eine mögliche Erklärung für die Reorganisation innerhalb des Handareals ist persistierender Schmerz. Wie die signifikante Korrelation zeigt, hängt das Ausmaß der Reorganisation der Daumenrepräsentation von der Schmerzstärke ab, d.h., die Reorganisation war kleiner, wenn stärkere Schmerzen berichtet wurden. Dies lässt sich durch mindestens zwei koexistente komplementäre Prozesse erklären: Prozesse, die durch die partielle Denervierung oder eine unvollständige Reinnervation angestoßen werden, und Prozesse, die durch persistierenden Schmerz ausgelöst werden. Deafferenzierte Repräsentationen schrumpfen bekanntermaßen, während sich umliegende Areale ausdehnen [4, 6]. Wäre Deafferenzierung der wichtigste Faktor bezüglich der Reorganisation und des Schmerzes, dann würde man eine positive Korrelation zwischen den Variablen erwarten. Im Gegensatz zu diesen Prozessen könnte persistierender Input in Form von Schmerz zu einer Aufrechterhaltung der deafferenzierten oder unvollständig reafferenzierten Areale führen [16]. Die Stimulation des replantierten Daumens würde dann zu einer Aktivierung der normalen Daumenrepräsentation führen, während das Fehlen von Schmerz zur deafferenzierungsbedingten Reorganisation führt. Durch den Schmerz wäre somit der Repräsentationsort erhalten und der messbare Unterschied in der Lage der Dipole wäre umso geringer, je stärker die erlebten Schmerzen sind.

Eine alternative Interpretation unserer Befunde wäre die Koexistenz einer somatosensorischen und einer nozizeptiven Landkarte, die sich räumlich stark überlagern [17]. Demnach würde der negative Zusammenhang zwi-



schen Schmerz und der Reorganisation im Handareal nicht Schmerzen in der somatosensorischen, sondern in der nozizeptiven Landkarte widerspiegeln. Die von uns genutzten Untersuchungsmethoden lassen eine Differenzierung zwischen den Karten nicht zu.

### Fazit für die Praxis

**Das Ergebnis der Replantation scheint nicht ausschließlich von den mikrochirurgischen Techniken bei der Wiederangliederung des amputierten Körperteils abzuhängen. Wir konnten zeigen, dass auch zentralnervöse Prozesse eine wichtige Rolle spielen. Welche Veränderungen im Kortex stattfinden, hängt wahrscheinlich mit den dauerhaft erlebten Schmerzen im replantierten Arm zusammen. Diese könnten möglicherweise wiederum durch präzisere mikrochirurgische Techniken positiv beeinflusst werden. Der Einfluss der Operationstechniken auf das funktionelle Ergebnis von Replantationen war bereits Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten. Uns ist jedoch keine Studie bekannt, die systematisch die Auswirkungen der verschiedenen Operationstechniken auf den dauerhaft erlebten Schmerz der Replantationspatienten untersucht hat.**

### Korrespondenzadresse

#### K. Blume

Lehrstuhl für Klinische Psychologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Am Steiger 3/Haus 1, 07743 Jena, Deutschland  
kathrin.blume@uni-jena.de

**Förderung.** Gefördert durch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV; 01EC1003B). Die DGUV hatte keinen Einfluss auf die Ziele und das Design der Studie, hierfür sind die Autoren allein verantwortlich.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Blume, C. Dietrich, G.O. Hofmann, W.H.R. Miltner und T. Weiss geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

### Literatur

1. Björkman A, Waites A, Rosén B et al (2007) Cortical sensory and motor response in a patient whose hand has been replanted: one-year follow up with functional magnetic resonance imaging. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 41:70–76
2. Blume KR, Dietrich C, Huonker R et al (2014) Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain* 137:757–769
3. Eickhoff SB, Dafotakis M, Grefkes C et al (2008) Central adaptation following heterotopic hand replantation probed by fMRI and effective connectivity analysis. *Exp Neurol* 212:132–144
4. Elbert T, Flor H, Birbaumer N et al (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 5:2593–2597
5. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C et al (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270:305–309
6. Flor H, Elbert T, Knecht S et al (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482–484
7. Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS (2006) Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 7:873–881
8. Gallen CC, Sobel DF, Lewine JD et al (1993) Neuromagnetic mapping of brain function. *Radiology* 87:863–867
9. Graham B, Adkins P, Tsai TM et al (1998) Major replantation versus revision amputation and prosthetic fitting in the upper extremity: a late functional outcomes study. *J Hand Surg Am* 23:783–791
10. Grüsser SM, Winter C, Mühlhölzer W et al (2001) The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience* 102:263–272
11. Hierner R, Berger A (2005) Long-term results after total and subtotal macroamputations of the upper limb. *Eur J Plast Surg* 28:119–130
12. Hirche C, Germann G (2010) Makroreplantationen – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Orthop Unfallchir Up2date* 5:57–72
13. Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W et al (2001) Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 21:3609–3618
14. Lundborg G (2003) Richard P. Bunge memorial lecture. Nerve injury and repair—a challenge to the plastic brain. *J Peripher Nerv Syst* 8:209–226
15. Lundborg G, Rosen B (2007) Hand function after nerve repair. *Acta Physiol (Oxf)* 189:207–217
16. Makin TR, Scholz J, Filippini N et al (2013) Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nat Commun* 4:1570
17. Mancini F, Haggard P, Iannetti GD et al (2012) Fine-grained nociceptive maps in primary somatosensory cortex. *J Neurosci* 32:17155–17162
18. Schaefer M, Nönnig N, Karl A et al (2004) Reproducibility and stability of neuromagnetic source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topogr* 17:47–53
19. Weiss T, Miltner WH, Adler T et al (1999) Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neurosci Lett* 272:131–134
20. Weiss T, Miltner WH, Dillmann J et al (1998) Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuroreport* 9:213–216
21. Weiss T, Miltner WH, Huonker R et al (2000) Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp Brain Res* 134:199–203
22. Weiss T, Miltner WH, Liepert J et al (2004) Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. *Eur J Neurosci* 20:3413–3423
23. Wiech K, Preissl H, Birbaumer N (2000) Neuroimaging of chronic pain: phantom limb and musculoskeletal pain. *Scand J Rheumatol Suppl* 113:13–18

## PUBLIKATION IV

### Dermatomal Organization of SI Leg Representation in Humans: Revising the Somatosensory Homunculus

Caroline Dietrich\*, Kathrin Blume\*, Marcel Franz, Ralf Huonker, Maria Carl, Sandra Preißler, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H. R. Miltner, Thomas Weiss

Status: Veröffentlicht in *Cerebral Cortex* (2017), 27(9): 4564–4569.

ORIGINAL ARTICLE

# Dermatomal Organization of SI Leg Representation in Humans: Revising the Somatosensory Homunculus

Caroline Dietrich<sup>1</sup>, Kathrin R. Blume<sup>1</sup>, Marcel Franz<sup>1</sup>, Ralph Huonker<sup>2</sup>, Maria Carl<sup>1</sup>, Sandra Preißler<sup>1</sup>, Gunther O. Hofmann<sup>3,4</sup>, Wolfgang H. R. Miltner<sup>1</sup> and Thomas Weiss<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University Jena, D-07743, Germany,

<sup>2</sup>Department of Neurology, Biomagnetic Center, University Hospital Jena, Jena, D-07747, Germany,

<sup>3</sup>Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost Halle, Halle/Saale, D-06112, Germany and <sup>4</sup>Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, University Hospital Jena, Jena, D-07747, Germany

Address correspondence to Caroline Dietrich, Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University Jena, Am Steiger 3/1, D-07743 Jena, Germany. Email: caroline.dietrich@uni-jena.de

Caroline Dietrich and Kathrin R. Blume contributed equally to this work.

## Abstract

Penfield and Rasmussen's homunculus is the valid map of the neural body representation of nearly each textbook of biology, physiology, and neuroscience. The somatosensory homunculus places the foot representation on the mesial surface of the postcentral gyrus followed by the representations of the lower leg and the thigh in superio-lateral direction. However, this strong homuncular organization contradicts the "dermatomal" organization of spinal nerves. We used somatosensory-evoked magnetic fields and source analysis to study the leg's neural representation in the primary somatosensory cortex (SI). We show that the representation of the back of the thigh is located inferior to the foot's representation in SI whereas the front of the thigh is located laterally to the foot's representation. This observation indicates that the localization of the leg in SI rather follows the dermatomal organization of spinal nerves than the typical map of neighboring body parts as depicted in Penfield and Rasmussen's illustration of the somatosensory homunculus.

**Key words:** dermatomes, MEG, SEF, somatosensory cortex, somatosensory-evoked fields

## Introduction

The front and the back of the leg belong to different dermatomes, that is, to regions each innervated by a specific nerve that enters the spinal cord at a distinct vertebra. For example, the skin on the back of the thigh is innervated by the second sacral spinal nerve. These afferent nerves enter the spinal cord at S-2 whereas the afferent nerves of the skin of the front of the thigh are part of the third lumbal nerve and enter the spinal cord at L-3 (Kahle and Frotscher 2009). Based on results obtained in the macaque, Werner and Whitsel (1973) showed that the spinal nerves project to the contralateral postcentral

gyrus in the same serial order in which they are arranged in the spinal column. Thus, the front of the thigh (dermatome L-3) should be represented superior to the foot (dermatomes L-4, L-5, S-1) and the foot should be represented superior to the back of the thigh (dermatome S-2). Because the cortical representation zone of the foot expands across several millimeters in SI, the front and back of the thigh should be clearly separated and enclose the representation of the foot. Contrary to that suggestion, the somatotopy of Penfield and Rasmussen's (1950) homunculus does not differentiate between the dermatomes on the back (S-2) and the front of the thigh (L-3) but suggests that

both dermatomes are functionally represented at the same location in SI.

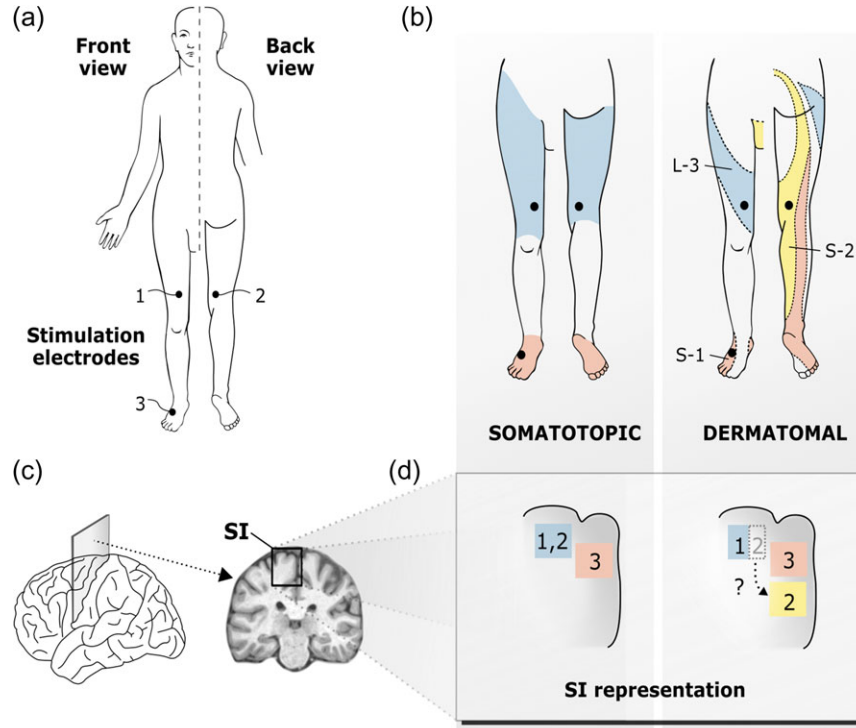
In order to test these contradictions between Penfield's and Rasmussen's (1950) homuncular organization and the dermatomal organization suggested by Werner and Whitsel (1973), we electrically stimulated the skin of healthy subjects at 3 different locations of the leg. The locations correspond to 3 different dermatomes (front of the thigh: L-3, foot: S-1, and back of the thigh: S-2, Fig. 1b right), and 2 different somatotopic regions in SI (foot and thigh, Fig. 1b left). Thus, a dermatomal sequence would predict neural sources of activity in S-2 being located inferior to sources of S-1 activity as well as activity of sources to L-3 stimulation being located superio-laterally to sources of S-1 stimulation in the human postcentral gyrus (Fig. 1d right). Contrastingly, a homuncular sequence would predict sources for stimulating the back and the front of the thigh to be located superio-laterally to sources for stimulating the foot (Fig. 1d left).

## Materials and Methods

A total of 18 healthy human subjects (9 male, 17 right-handed [Oldfield 1971], 16 right-footed [Elias et al. 1998]) took part in the present study. Subjects were on average 25.1 years ( $SD = 3.44$ ) old, and not affected by any disease or impairment of the legs. The study was approved by the local ethics committee and conducted according to the Declaration of Helsinki. Prior to participation, subjects were informed about the course of the study, the stimuli applied in the experiment, and the right to withdraw from the experiment at any time. Informed consent was obtained from all subjects.

Each subject underwent 2 successive recording sessions of evoked magnetic fields in response to somatosensory stimulation. During each session, stimuli were applied to one position at the right thigh (L-3 or S-2, respectively) and foot (S-1) in random order with the inter-stimulus intervals set between 700 and 1400 ms. In each subject the electrocutaneous stimulation of the leg elicited a clear nonpainful paresthesia (most often reported as light pulsing sensation) most likely activating A $\beta$ -fibers (see also Supplementary Material). Electrocutaneous stimulation was performed with concentric electrodes with a disposable pregelled surface and a diameter of 40 mm (Spes Medica, Genova, Italia). Electrodes were controlled by a Constant Current High Voltage Stimulator (DS7A; Digitimer Hertfordshire, England) that delivered monophasic rectangular pulses of 2 ms length. The stimulus intensity was determined individually to provide a clear and distinctive but nonpainful percept at every stimulation site (on average about 25% below the individual pain threshold). It was assured that the subjective stimulus intensities at thigh and foot were comparable before each recording.

To map the neural source of each stimulated body representation selectively in SI, we employed a 306-channel Neuromag Vectorview whole-head MEG system (Elekta Neuromag, Helsinki, Finland, Software Version 2.0) residing in a magnetically shielded room. Source analysis was based on a single equivalent current dipole (ECD) model of the activated neural structures. The coordinate system was defined by 3 landmarks (2 $\times$  auricular points, 1 $\times$  nasion) with the x-axis running from left to right, the y-axis from posterior to anterior (nasion), and the z-axis from inferior to superior (top). For each subject, a spherical head model was used [Sens et al. 2012; Blume et al. 2014]. The coordinates of the



**Figure 1.** Somatotopic versus dermatomal organization within the primary somatosensory cortex (SI). (a) Positions of the stimulation electrodes: 1) front of the right thigh (preaxial), 2) back of the right thigh (postaxial), 3) dorsum of the right foot. (b) Left panel relates positions of electrodes to a somatotopic organization of SI. Somatotopic representation places back and front of the thigh (blue) at the same site in SI (blue) and distinct from the foot's representation (red). Right panel relates positions of electrodes to a dermatomal organization of SI: colored stripes indicate stimulated dermatomes: L-3 (blue), S-1 (red), S-2 (yellow). (c) Section plane through the central sulcus. (d) Schematic zoom section through the postcentral region illustrating the SI representation of the lower limb according to a somatotopic (left) and a dermatomal (right) organization.

sphere model were defined using the MEG-MRT integration software (Elekta Neuromag, Software Version 2.0). The location of the sphere was then moved to the source modeling software. It was symmetrically adjusted to the postcentral gyrus in coronary view for each subject.

Dipole locations were tested using Euclidean distances (ED) and considered being significantly different when the ED was larger zero. EDs were calculated between locations of ECDs for L-3 and S-1 and between S-2 and S-1, with  $ED = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2}$ . Then, because the lower limb is represented in the mesial wall of the postcentral gyrus, the main difference between dipole locations was tested along the z-axis that is, in inferior–superior direction. It was tested whether the z-coordinate of S-2 is significantly inferior compared with the z-coordinate of S-1. Finally, we tested whether L-3 and S-1 are different in the x- or z-direction with  $\alpha$  set to 0.025 for each test (see Supplementary Material).

## Results

Results indicated that the locations of ECDs for stimulation of the dermatome L-3 (front of thigh) were spatially separated from ECDs of dermatome S-1 (foot) (mean ED,  $M_{ED(L-3, S-1)} = 15.9$ ,  $SE = 1.56$ ,  $t(16) = 10.19$ ,  $P = 0.0001$ ,  $r = 0.93$ ). Similarly, locations of ECDs of dermatome S-2 (back of thigh) were spatially different from ECD locations of dermatome S-1 (foot) ( $M_{ED(S-2, S-1)} = 18.23$ ,  $SE = 2.06$ ,  $t(16) = 8.86$ ,  $P = 0.0001$ ,  $r = 0.91$ ). Specifically, locations of ECDs for dermatome S-2 activation were located significantly more inferior than those of dermatome S-1 activation ( $M_{\Delta z\text{-axis}} = -7.69$ ,  $SE = 2.87$ ,  $t(16) = -2.68$ ,  $P = 0.008$ ,  $r = 0.38$ ; Figs. 2b, 3 and Table 1). The locations of ECDs for dermatome L-3 were not significantly superior to ECDs for dermatome S-1 ( $M_{\Delta z\text{-axis}} = -2.88$ ,  $SE = 2.4$ ,  $t(16) = -1.2$ ,  $P = 0.12$ , n.s.). Instead, locations of ECDs for dermatome L-3 were significantly more lateral than ECD locations for dermatome S-1 ( $M_{\Delta x\text{-axis}} = -4.99$ ,  $SE = 1.99$ ,  $t(16) = -2.51$ ,  $P = 0.01$ ,  $r = 0.37$ ; Figs. 2b, 3 and Table 1).

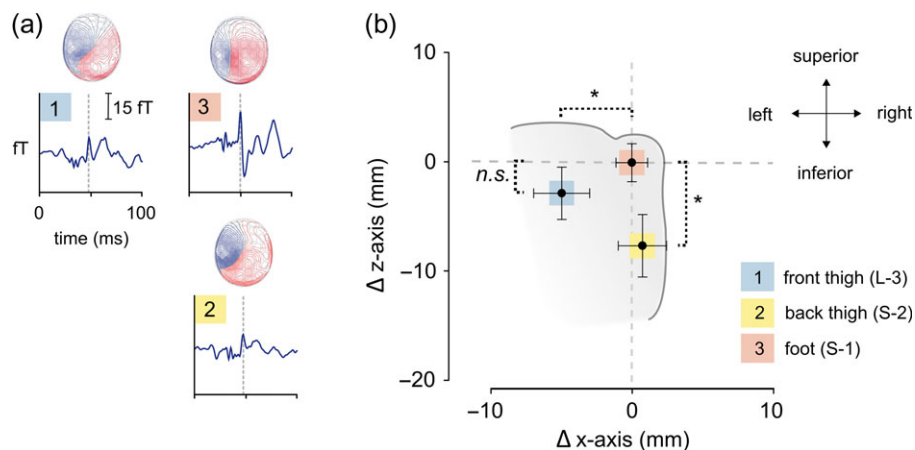
On average, we achieved a spatial resolution that was best for S-1 stimulation with confidence volumes of  $M_{CV, S-1} = 83.2 \text{ mm}^3$  ( $SE = 50.14$ , range: 5.6–874.8) in the L-3/S-1 recording and  $M_{CV, S-1} = 118.8 \text{ mm}^3$  ( $SE = 23.11$ , range = 5.5–399.3) in the

S-2/S-1 recording. For thigh stimulation, confidence volumes were bigger with  $M_{CV, L-3} = 192.86 \text{ mm}^3$  ( $SE = 35.67$ , range: 35.9–444.1) and  $M_{CV, S-2} = 340.48 \text{ mm}^3$  ( $SE = 59.85$ , range: 44.3–868.2).

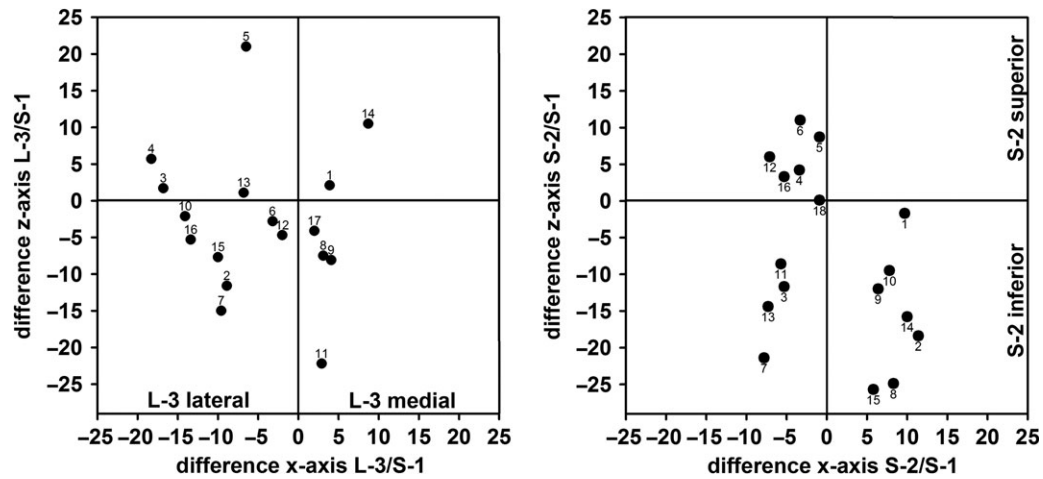
## Discussion

The results of the present study show successful activation of SI in the left hemisphere following electrocutaneous stimulation of the right leg in 18 subjects. We obtained spatially distinctive locations of ECDs for each of the 3 stimulation sites. For stimuli applied to the front of the thigh, we found a representation that is located lateral to the representation of the foot. This is in line with a dermatomal sequence and the somatotopy of the somatosensory homunculus. The finding that S-2 (back of thigh) is situated inferior to dermatome S-1 (foot) is in line with the principle that the spinal nerves project to the contralateral postcentral gyrus in the same serial order in which they are arranged in the spinal column (Werner and Whitsel 1973). This points toward a dermatomal sequence of functional limb representation in SI. The finding contradicts a strong somatotopical homuncular representation of the lower limb, where the thigh is only represented superior-lateral to the representation of the foot (Penfield and Rasmussen 1950). Overall, we suggest that these observations rather correspond to a dermatomal than to a homuncular organization of the leg's representation in the primary somatosensory cortex.

Our study thus extends the findings of Werner and Whitsel (1973) in animals to humans. As far as we know, this is the first study on the issue whether the cortical map of the limbs follows a dermatomal or a somatotopical sequence in humans. The findings are in line with other studies that argue for a revision of the somatosensory homunculus for example in terms of the representation of differences between the female body and the male body in the brain (Di Noto et al. 2013). The findings of this study are also in line with other studies that investigated the spatial organization of the lower limb. Nakamura et al. (1998) investigated whether the leg stimulation follows the homunculus. They did not differentiate the back and the front of the thigh so that their results are compatible with a homuncular and a dermatomal organization. Other studies investigating the



**Figure 2.** Somatosensory-evoked fields and dipole locations for each stimulation site. (a) Characteristic MEG deflections of one representative subject for each site of stimulation (dermatome) at a left-central planar gradiometer (0.742) and corresponding maps of magnetic flux density: blue box 1, front thigh (L-3); yellow box 2, back thigh (S-2); red box 3, foot (S-1). (b) Group mean dipole locations (black circles) relative to S-1 ( $\Delta x$ -axis,  $\Delta z$ -axis), and bidirectional error bars (standard error of mean in x- and z-direction) for each stimulation site in coronal view ( $n = 17$ ). The gray colored background schematically represents the parasagittal zone. The z-axis indicates inferior–superior direction. The x-axis is spanned from the left ear toward the right ear. The ECDs are located in the left hemisphere contralateral to the stimulation site.



**Figure 3.** ECD locations of thigh stimulation (L-3/S-2) relative to foot (S-1): (left panel) ECDs of single subjects for L-3/S-1 stimulation in coronal view. The y-axis shows the position of L-3 relative to S-1 in inferior–superior direction. The reference line ( $y = 0$ ) indicates  $z_{L-3} = z_{S-1}$ . The x-axis shows the position of L-3 relative to S-1 in lateral–medial direction for the same subjects. The reference line ( $x = 0$ ) indicates  $x_{L-3} = x_{S-1}$ . (right panel) ECDs of single subjects for S-2/S-1 stimulation in coronal view. The y-axis shows the position of S-2 relative to S-1 in inferior–superior direction. The reference line ( $y = 0$ ) indicates  $z_{S-2} = z_{S-1}$ . The x-axis shows the position of S-2 relative to S-1 in lateral–medial direction for the same subjects. The reference line ( $x = 0$ ) indicates  $x_{S-2} = x_{S-1}$ .

**Table 1** Positions of L-3 and S-2 relative to S-1 for each subject

Subject	L-3 $\Delta x$	L-3 $\Delta y$	L-3 $\Delta z$	S-2 $\Delta x$	S-2 $\Delta y$	S-2 $\Delta z$	Dermatome or homuncular?
1	3.90	–8.60	2.10	9.70	–11.20	–1.70	D
2	–8.90	10.10	–11.60	11.40	–24.70	–18.40	D
3	–16.80	–5.50	1.70	–5.30	13.10	–11.70	D
4	–18.30	–0.40	5.70	–3.40	–7.70	4.20	H
5	–6.50	1.70	21.00	–0.90	–0.70	8.70	H
6	–3.20	3.50	–2.80	–3.30	2.10	11.00	H
7	–9.60	4.90	–15.00	–7.80	–23.90	–21.40	D
8	3.10	–5.80	–7.50	8.30	–14.00	–24.90	D
9	4.10	1.40	–8.10	6.40	–8.30	–12.00	D
10	–14.10	–13.00	–2.10	7.80	3.10	–9.50	D
11	2.90	6.50	–22.20	–5.70	9.20	–8.60	D
12	–2.00	7.50	–4.70	–7.10	7.30	6.00	H
13	–6.80	2.00	1.10	–7.30	–6.40	–14.40	D
14	8.70	–24.10	10.50	10.00	–19.00	–15.80	D
15	–10.00	–6.30	–7.70	5.80	–2.60	–25.70	D
16	–13.40	–16.60	–5.30	–5.30	–3.00	3.30	H
17	2.00	–17.00	–4.10	n/a	n/a	n/a	n/a
18	n/a	n/a	n/a	–0.90	–19.50	0.10	n/a

$\Delta x$  is x-difference relative to S-1 in mm, x-axis is from left to right;  $\Delta y$  is y-difference relative to S-1 in mm, y-axis points toward nasion;  $\Delta z$  is z-difference relative to S-1 in mm, z-axis is from inferior to superior; D is S-2 rather speaks for dermatome sequence; H is S-2 rather speaks for homuncular sequence of limb representation; n/a is not applicable.

ECDs for peroneal or tibial nerve stimulation (Hari et al. 1993; Kakigi et al. 2000) are compatible with both models as well. Additionally, there are some studies that tested whether SI is dermatomally organized but always in a way that was reconcilable with the homunculus (Hunjan et al. 1981; Itomi et al. 2000; Castillo and Papanicolaou 2005). To our knowledge, there is no study that compares a dermatome organization with a somatotopical organization of SI for the lower limb in a decisive way.

We are convinced that the results of Penfield et al. are well compatible with a dermatome model because of 4 arguments. 1) The area in the parasagittal zone is hard to study. Penfield and Boldrey (1937) already acknowledged: “Doubtless more responses would have been obtained had it been feasible to

stimulate the edge of the hemisphere and the mesial surface in the median longitudinal fissure more frequently. The danger of bleeding from sinus and tributary veins makes it unwise to stimulate here unless it is clearly necessary” (p. 416). In fact, Penfield and Boldrey (1937) reported only 5 postcentral stimulations on the mesial surface in the longitudinal fissure with sensations of tingling and numbness. For the second series of patients, Penfield and Rasmussen (1950) reported sensations in the leg for 69 stimulations but there were only 10 patients in whom responses were observed at the mesial surface of the hemisphere. 2) The sensations were not described in detail; therefore, the descriptions of the patients’ sensations do not allow a distinction of preaxial versus postaxial sensations.



3) Penfield and Rasmussen (1950) broadened the homunculus from 1937 by adding a representation of the genitalia posterior to the foot representations which is inconsistent to a somatotopical sequence of the homunculus but which would also be consistent with a dermatomal sequence, as the genitalia belong to the dermatome S-2. The detailed remarks of Penfield about eliciting sensations in the leg, the foot, the genitalia, the buttocks, and the rectum by stimulating the mesial wall of the paracentral lobe are in line with a dermatomal model as well.

4) Penfield and Rasmussen (1950) were aware of a possible dermatomal organization of the legs in the primary somatosensory cortex with the thigh being divided into a preaxial portion innervated by the L-1, L-2, and L-3 segments and a postaxial portion innervated by the S-1 and S-2 segments. So far they had found no evidence to indicate such a separation of preaxial and postaxial limb areas in humans such as the 10 patients in whom responses were elicited from the mesial surface of the hemisphere. There was no instance in which stimulation of an area located between the foot and toe area and the gyrus cinguli elicited any leg sensations. However, they noted: "The inferior buried border of the paracentral lobule has not yet been successfully stimulated, however, and it may be possible that the lower sacral segments (postaxial leg and genitalia) are represented here, as is so in the monkey" (Penfield and Rasmussen, 1950, p. 28). In summary, we think that the findings of this study well broaden Penfield's findings.

Magnetoencephalography, as it was done in this study, is sensitive to measure the buried border of the paracentral lobe, which Penfield could not successfully stimulate and therefore adds some important extensions to the results of electrostimulation used by Penfield. Penfield et al. used small squares of paper, which were placed upon the brain at the point of a positive response to electrostimulation to indicate the positions while the answer of the patient for each position was documented by a stenographer. Additionally, the paper positions were sketched on a brain chart, which showed a 3D view of the right hemisphere (Penfield and Boldrey, 1937). The spatial resolution that is achieved with the MEG-setup can be estimated by the confidence volumes of the ECDs, which were aimed to be below 1000 mm<sup>3</sup>. The confidence volumes obtained in the present study suggest a better spatial resolution for the foot stimulation than for the thigh stimulations. This is in accordance with findings that the representation area of the foot is larger than the representation area of the thigh. Using a clear somatosensory stimulation at a certain body location as done in this study provides a chance to estimate the spatial organization of cortical somatosensory responses.

We have investigated the SI map of lumbosacral tactile dermatomes. While the evidence for the distribution of lumbosacral dermatomes is better than that for cervical dermatomes, adjacent dermatomes (like S-1 and S-2) might overlap to a certain extent at the back of the thigh (Lee et al. 2008). We have tried to place the stimulation electrode for S-2 stimulation so that stimulation was performed in the middle of dermatome according to different sources (Lee et al. 2008; Kahle and Frotscher 2009) thereby reducing the chance of dermatomal overlap. Our results demonstrate that the stimulation at the chosen skin areas for dermatomes S-1 (foot) and S-2 (back of thigh) resulted in cortical activity from clearly distinguishable dipoles in most subjects. To maximize the chance of stimulating the correct dermatome at the thigh, we aimed at placing the stimulation electrodes for thigh stimulation in the middle of the areas, for which L-3 or S-2 are well-documented (Lee et al. 2008; Kahle and Frotscher 2009). However, according to

the literature, there is a variation in the distribution of specific dermatomes between individuals by up to half a dermatome especially proximally on the limbs. It cannot be ruled out that stimulating 2 separate dermatomes at the thigh (L-3 and S-2) was not achieved in each certain case. The main results support that a stimulation of the intended dermatomes was achieved overall. Nevertheless, the variability of dermatomes represents a source of uncertainty and a limitation.

Our study included young and healthy subjects, which extends the findings of Penfield to neurologically healthy humans. It remains to be investigated whether these findings also apply to older subjects and/or to pathological conditions. This is important as cortical representations can reorganize after excessive use or injury (Merzenich et al. 1983; Jenkins et al. 1990; Pons et al. 1991; Recanzone et al. 1992; Yang et al. 1993; Flor et al. 1995; Weiss et al. 1998; Blume et al. 2014). Furthermore, a dermatomal organization of the leg representation in SI offers new approaches to understand cortical reorganization after amputation (Flor et al. 2006) for the lower limb.

## Authors' Contributions

C.D., K.R.B., and T.W. formulated theory and prediction and designed the study. R.H. contributed to experimental conception. C.D., K.R.B., and M.C. collected and analyzed data. C.D. and K.R.B. wrote the manuscript in discussion with all authors.

## Supplementary Material

Supplementary material are available at *Cerebral Cortex* online.

## Funding

This work was supported by Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV, FR-196, FR-145).

## Notes

We thank Katrin Lehmann and Tina Radtke for assistance with data collection. *Conflict of Interest*: None declared.

## References

- Blume KR, Dietrich C, Huonker R, Goetz T, Sens E, Friedel R, Hofmann GO, Miltner WHR, Weiss T. 2014. Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain*. 137:757–769.
- Castillo EM, Papanicolaou AC. 2005. Cortical representation of dermatomes: MEG-derived maps after tactile stimulation. *Neuroimage*. 25 (3):727–733.
- Di Noto PM, Newman L, Wall S, Einstein G. 2013. The homunculus: what is known about the representation of the female body in the brain? *Cereb Cortex*. 23 (5):1005–1013.
- Elias LJ, Bryden MP, Bulman-Fleming MB. 1998. Footedness is a better predictor than is handedness of emotional lateralization. *Neuropsychologia*. 36:37–43.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. 1995. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 375:482–484.
- Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS. 2006. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*. 7:873–881.
- Hari R, Karhu J, Hämäläinen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, Vilkmann V. 1993. Functional organization of the human first

- and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci.* 5:724–734.
- Hunjan BS, Silverman IH, Curlovic KM, Osuamkpe CO, Melvin JR, Cronholm LS. 1981. A simplified invitro assay of delayed-hypersensitivity in diagnosis of dermatomycoses. *J Allergy Clin Immunol.* 67 (6):485–494.
- Itomi K, Kakigi R, Maeda K, Hoshiyama M. 2000. Dermatome versus homunculus; detailed topography of the primary somatosensory cortex following trunk stimulation. *Clin Neurophysiol.* 111 (3):405–412.
- Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol.* 63:82–104.
- Kahle W, Frotscher M. 2009. *Taschenatlas Anatomie.* 3 Nerven-system und Sinnesorgane. 10. Auflage. Stuttgart: Thieme.
- Kakigi R, Hoshiyama M, Shimojo M, Naka D, Yamasaki H, Watanabe S, Xiang J, Maeda K, Lam K, Itomi K, et al. 2000. The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol.* 61:495–523.
- Lee M, McPhee R, Stringer M. 2008. An evidence-based approach to human dermatomes. *Clin Anat.* 21:363–373.
- Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. 1983. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3B and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience.* 8:33–55.
- Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Kakigi R. 1998. Somatosensory homunculus as drawn by MEG. *Neuroimage.* 7 (4):377–386.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 9:97–113.
- Penfield W, Boldrey E. 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain.* 60 (4):389–443.
- Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function.* New York: The Macmillan Company.
- Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. 1991. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science.* 252:1857–1860.
- Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR. 1992. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b of owl monkeys trained in a frequency discrimination task. *J Neurophysiol.* 67:1031–1056.
- Sens E, Teschner U, Meissner W, Preul C, Huonker R, Witte OW, Miltner WH, Weiss T. 2012. Effects of temporary functional deafferentation on the brain, sensation, and behavior of stroke patients. *J Neurosci.* 32:11773–11779.
- Weiss T, Miltner WHR, Dillmann S, Meissner W, Huonker R, Nowak H. 1998. Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuroreport.* 9:213–216.
- Werner G, Whitsel BL. 1973. Functional organization of the somatosensory cortex. In: Iggo A, editor. *Somatosensory system.* Berlin, Heidelberg: Springer. p. 621–700.
- Yang TT, Gallen CC, Schwartz BJ, Bloom FE. 1993. Noninvasive somatosensory homunculus mapping in humans by using a large-array biomagnetometer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 90: 3098–3102.



## SUPPLEMENT

### Dermatomal Organization of SI Leg Representation in Humans: Revising the Somatosensory Homunculus

Caroline Dietrich\*, Kathrin Blume\*, Marcel Franz, Ralf Huonker, Maria Carl, Sandra Preißler, Gunther O. Hofmann, Wolfgang H. R. Miltner, Thomas Weiss

Status: Veröffentlicht in *Cerebral Cortex* (2017), 27(9): 4564–4569

## SUPPLEMENTARY METHODS

### Stimulation procedure

To position the electrodes at the thigh, the distance (x) from the pelvic bone to the knee cap was divided by eight and added to the starting point at the middle of the knee cap to get the marker position (y). At y, the perimeter of the thigh was taken and divided by eight. The position for the L-3 electrode was at one eighth from y towards the inner side of the leg. The S-2 electrode was at three eighths from y towards the inner side of the leg. To calculate the position for the S-1 electrode, the length of the foot from the heel to the end of the little toe was divided by two. According to (Kaczmarek, Webster, Bach-y-Rita, & Tompkins, 1991), electrocutaneous stimuli delivered by large electrodes result in a stimulation described as touch or vibration. These sensations probably result mainly from stimulation of mechanosensitive ( $A\beta$ ) fibers. We believe that proprioceptive fibers are less likely to play an important role because first, these fibers do not proceed near the surface of the skin so that electrocutaneous stimulation should not excite them and second, the perceptions of stimulation are incongruent with expectations of perception to proprioceptive stimulation. However, we cannot exclude that proprioceptive fibers were also activated as these fibers are thick and have a low stimulation threshold.

### Data acquisition

Data were recorded with a 306-channel Neuromag Vectorview whole-head MEG system (Elekta Neuromag, Helsinki, Finland, Software Version 2.0). The 306 SQUIDs are divided into 102 magnetometers and 204 planar gradiometers and arranged as triple-sensor elements containing one magnetometer and two gradiometers each. The Neuromag system also includes a Head Position Indicator (HPI) and a 3D-digitizer. The sensors are arranged in a helmet shaped dcSQUID sensor array (Elekta Neuromag User's Guide, 2005). Sampling frequency was 2000 Hz with cut-off frequencies of the acquisition filters set to 0.1 and 660 Hz. In order to determine the exact head position, four coils were fixed to subjects' head (two behind the ears and two onto the forehead above the temples). A 3D Digitizer (3Space FASTRAK; Polhemus Inc., Colchester,

USA) was used to digitize landmarks, coil positions, and head shape of the whole scalp (with minimally 100 points) including points that mark the edges of the nose. Subjects were instructed not to move.

Subjects wore non-magnetic clothes and removed all magnetic objects such as bras, braces, or jewelry to exclude metal artifacts. Subjects were instructed to leave their eyes open, rest still and prevent head movement during MEG recordings. Subjects were also informed that they were observed by a camera and a microphone system through which communication with the experimenter was possible at any time.

ECG was recorded from the right collar bone and below the left costal arch. Before fixation, all electrode sites were cleaned using a peeling paste.

Subjects were measured in supine position, with their heads as close as possible to the MEG sensors. It was assured that the position of subject's head was left-right symmetric and not tilted around the anterior-posterior axis. The back of the subject's head rested on a cushion fixed to the helmet surface. MEG was recorded continuously. Epochs between -100 and 400 ms with respect to stimulus onsets were used for further analysis. Head position was recorded continuously during the recordings (cHPI, Elekta Neuromag).

Additionally, a high-resolution (1x1x1mm) T1-weighted MRI volume was obtained for each subject (3d-Flash-sequence, number of volumes: 192, TE = 3.03 ms, FOV = 192 mm, TR = 3000 ms, slice thickness: 1mm) in a 3T scanner ("Trio", Siemens, Erlangen, Germany).

## Data preprocessing

To reduce artifacts in the brain signals, we used a time domain extension algorithm (tsss, buffer length = 10 sec, correlation limit = 0.9), which is implemented in MaxFilter (software version 2.2.10, Elekta Neuromag, 2005). MaxFilter utilizes the inherent RMS noise levels of the sensors. The gradiometer channel weight was set to 1.0, while the magnetometer channel weight was set to 100 (see version 2.2.10 of the recording software of Elekta Neuromag, 2005). MaxFilter included head movement correction with the window set to 200 ms, 10 ms step (ssst\_mc, software version 2.2.10, Elekta Neuromag, 2005). Maximal movement in Cartesian space was

(in mm)  $dT_x = 2.0$ ,  $dT_y = 0.96$ ,  $dT_z = 0.99$ . Data were corrected offline for signals that exceeded  $\pm 3000$  fT/cm for gradiometers, and  $\pm 3000$  fT for magnetometers (MaxAveTM, Elekta Neuromag, 2005). Additionally, eye movement artifacts were removed automatically when the activity exceeded 150  $\mu$ V. Artefact free epochs were averaged to calculate the SEFs (for L-3:  $M = 322.47$ ,  $SE = 31.4$ , for S-1 in that measurement:  $M = 323.82$ ,  $SE = 33.27$ , for S-2:  $M = 317.82$ ,  $SE = 25.38$ , for S-1 in that measurement:  $M = 314.12$ ,  $SE = 25.8$ ). No MEG sensors were excluded during acquisition or analysis. A minimum of 300 epochs per stimulation electrode was recorded.

### Source reconstruction

SEFs were offline band-pass filtered from 0.3 Hz (width 0.1 Hz) to 100 Hz (width 33 Hz), and notch filter was set to 50 Hz (1.5). Baseline was defined from -100 ms to 0 ms relative to stimulus onset.

Because the head position indicator (HPI) was used in the measurement, the coordinate frame was set to head coordinates. For each subject the coordinates of the sphere model center were defined using the MEG-MRT integration software. In fact, the spherical model matched the respective head shape (especially above the postcentral gyrus) as best as possible. We selected points from the MRI's in the MEG-MRI integration software, and fitted a sphere to these points. The location of the MEG-MRI integration software was then moved to the source modelling software.

A single equivalent current dipole (ECD) was fitted sequentially every millisecond from 0 ms to 70 ms relative to stimulus onset (xfit, software version 2.2.10, Elekta Neuromag, 2005). Fitting criteria included goodness of fit ( $\geq 70\%$ ), maximal dipole strength, and confidence volume 1,000 mm<sup>3</sup>. ECDs were fitted for the first peak latencies. In selecting the ECDs, it was assured that the peak latency of the ECD for L-3 was similar to the peak latency of the ECD for S-2 in the same individual. Furthermore, the peak latency of the ECDs for S-1 in the first measurement (L-3 and S-1) was similar to the peak latency of the ECD for S-1 in the second measurement of the same individual (S-2 and S-1). Magnetometer and gradiometer were combined for analysis.

## Statistical analysis

Statistical tests were based on dipole parameters using IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, NY, USA). Significance level was set to .05. We do not know of other studies that investigated the question of a dermatomal sequence of dipole locations for leg stimulation. To test conservatively, we assumed a large effect ( $d \geq 0.8$ ) concerning dipole differentiation of S-2 vs. S-1 in inferior-superior direction. We conducted a priori power calculations using the software G\*Power (Faul F et al. 2007). The required sample size given  $\alpha = .05$ , power  $(1 - \beta) = .90$ , and effect size ( $d$ ) = 0.8, was estimated to be  $N = 15$  for dependent t-tests. To adjust for multiple comparisons, testing followed a gatekeeping procedure as recommended by Turk (Turk DC et al. 2008). Data distribution was tested for normality using Q-Q Plots and Shapiro-Wilk test. In case of normal distribution, one-sided parametric t-test for dependent samples were employed.

## SUPPLEMENTARY RESULTS

### Subjects

Eighteen subjects were invited to the investigation. Sixteen subjects showed SEF deflections for each stimulation site of the two measurements (L-3 vs. S-1 and S-2 vs. S-1). For one subject, consistent SEF deflections could be identified only for the first measurement (L-3 vs. S-1). For another subject, consistent SEF deflections could be identified only for the second measurement (S-2 vs. S-1). Therefore, we analyzed 17 subjects to compare dipole locations of L-3 with S-1 and 17 subjects to compare dipole locations of S-2 with S-1. Nevertheless, the results are in principle identical whether analyzed for the 16 subjects for which SEFs were identified for each measurement or for the 17 (including the 2 subjects for which one set of measurements was included). The study also contained two left-footers. Analyzing data without those two subjects revealed similar results.

Subject	S-1	S-1	S-1	L-3	L-3	L-3	S-1	S-1	S-1	S-2	S-2	S-2
	(L-3/S-1)	(L-3/S-1)	(L-3/S-1)	(L-3/S-1)	(L-3/S-1)	(L-3/S-1)	(S-2/S-1)	(S-2/S-1)	(S-2/S-1)	(S-2/S-1)	(S-2/S-1)	(S-2/S-1)
	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z
1	-10.10	20.50	104.20	-6.2	11.9	106.3	-11.10	23.10	106.50	-1.40	11.90	104.80
2	-11.10	10.10	111.70	-20.0	20.2	100.1	-15.40	11.60	109.50	-4.00	-13.10	91.10
3	-4.10	2.90	100.70	-20.9	-2.6	102.4	-2.10	-2.90	106.40	-7.40	10.20	94.70
4	-16.30	15.70	105.40	-34.6	15.3	111.1	-19.70	22.10	107.70	-23.10	14.40	111.90
5	.40	10.10	96.40	-6.1	11.8	117.4	-6.70	11.10	107.40	-7.60	10.40	116.10
6	-7.20	.50	95.10	-10.4	4.0	92.3	-6.90	1.60	96.20	-10.20	3.70	107.20
7	-5.90	-11.80	97.90	-15.5	-6.9	82.9	-14.30	17.70	119.30	-22.10	-6.20	97.90
8	-4.00	2.80	106.00	-.9	-3.0	98.5	-6.70	6.40	107.90	1.60	-7.60	83.00
9	-9.60	10.20	102.10	-5.5	11.6	94.0	-8.30	9.30	102.40	-1.90	1.00	90.40
10	-.50	14.00	90.00	-14.6	1.0	87.9	-8.20	5.10	89.20	-.40	8.20	79.70
11	-8.50	1.50	110.50	-5.6	8.0	88.3	-11.70	-2.40	108.40	-17.40	6.80	99.80
12	-2.10	4.80	93.40	-4.1	12.3	88.7	.20	9.50	92.10	-6.90	16.80	98.10
13	-5.90	14.00	101.30	-12.7	16.0	102.4	-11.80	14.10	103.70	-19.10	7.70	89.30
14	-3.50	19.70	89.20	5.2	-4.4	99.7	-6.50	9.80	108.30	3.50	-9.20	92.50
15	-11.70	2.80	99.80	-21.7	-3.5	92.1	-6.30	7.40	100.30	-.50	4.80	74.60
16	-5.60	6.50	101.80	-19.0	-10.1	96.5	-.30	-1.30	99.10	-5.60	-4.30	102.40
17	-13.40	7.70	101.00	-11.4	-9.3	96.9	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
18	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	-7.20	29.80	100.70	-8.10	10.30	100.80

**Table S1.** Absolute positions of ECDs for L-3, S-2 and S-1 for each subject and each measurement.

## GESAMTLITERATURVERZEICHNIS

---

- Andoh, J., Milde, C., Tsao, J. W., & Flor, H. (2017). Cortical plasticity as a basis of phantom limb pain: Fact or fiction? *Neuroscience*. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.11.015
- Backonja, M. M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J., . . . Ziegler, D. (2013). Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain*, 154(9), 1807-1819. doi:10.1016/j.pain.2013.05.047
- Baron, R. (2000). Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*, 16(2 Suppl), S12-20.
- Baron, R. (2006). Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*, 2(2), 95-106. doi:10.1038/ncpneuro0113
- Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., . . . Treede, R. D. (2017). Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, 158(2), 261-272. doi:10.1097/j.pain.0000000000000753
- Battiston, B., Tos, P., Clemente, A., & Pontini, I. (2007). Actualities in big segments replantation surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 60(7), 849-855. doi:10.1016/j.bjps.2007.02.017
- Bauder, H., Taub, E., & Miltner, W. H. (2001). *Behandlung motorischer Störungen nach Schlaganfall. Die Taubsche Bewegungsinduktionstherapie*. Göttingen: Hogrefe.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2012). *Neurowissenschaften* (3 ed.). Berlin Heidelberg: Springer.
- Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unertl, K., Topfner, S., . . . Flor, H. (1997). Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci*, 17(14), 5503-5508.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (2010). *Biologische Psychologie* (7 ed.). Heidelberg: Springer.
- Bjorkman, A., Waites, A., Rosen, B., Larsson, E. M., & Lundborg, G. (2007). Cortical reintegration of a replanted hand and an osseointegrated thumb prosthesis. *Acta Neurochir Suppl*, 100, 109-112.
- Bjorkman, A., Waites, A., Rosen, B., Lundborg, G., & Larsson, E. M. (2007). Cortical sensory and motor response in a patient whose hand has been replanted: one-year follow up with functional magnetic resonance imaging. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 41(2), 70-76.
- Blume, K. R., Dietrich, C., Huonker, R., Gotz, T., Sens, E., Friedel, R., . . . Weiss, T. (2014). Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain*, 137(Pt 3), 757-769. doi:10.1093/brain/awt366

- Blume, K. R., Racz, J., Franz, M., Dietrich, C., Puta, C., Friedel, R., . . . Weiss, T. (2018). Quantitative Sensory Testing after Macroreplantation: Evidence for a Specific Somatosensory Profile. *Pain*. doi:10.1097/j.pain.0000000000001210
- Borsook, D., Becerra, L., Fishman, S., Edwards, A., Jennings, C. L., Stojanovic, M., . . . Breiter, H. (1998). Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport*, 9(6), 1013-1017.
- Bosma, N. H., Teunis, T., Eberlin, K. R., & Jupiter, J. B. (2015). Lower Limb Replantation after Guillotine Amputation: A 29-Year Follow-Up. *J Reconstr Microsurg*, 31(9), 681-683. doi:10.1055/s-0035-1558429
- Bostrom, K. J., de Lussanet, M. H., Weiss, T., Puta, C., & Wagner, H. (2014). A computational model unifies apparently contradictory findings concerning phantom pain. *Sci Rep*, 4, 5298. doi:10.1038/srep05298
- Brenneis, C., Loscher, W. N., Egger, K. E., Benke, T., Schocke, M., Gabl, M. F., . . . Poewe, W. (2005). Cortical motor activation patterns following hand transplantation and replantation. *J Hand Surg Br*, 30(5), 530-533. doi:10.1016/j.jhsb.2005.05.012
- Brodman, K. (1909). *Vergleichende Lokalisation der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth.
- Buchner, H., Reinartz, U., Waberski, T. D., Gobbele, R., Noppeney, U., & Scherg, M. (1999). Sustained attention modulates the immediate effect of de-afferentation on the cortical representation of the digits: source localization of somatosensory evoked potentials in humans. *Neurosci Lett*, 260(1), 57-60.
- Busch, K. H., Gohritz, A., & Vogt, P. M. (2008). Amputation und Replantation an der Hand. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*, 2, 115-132.
- Calford, M. B., & Tweedale, R. (1988). Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature*, 332(6163), 446-448.
- Candia, V., Wienbruch, C., Elbert, T., Rockstroh, B., & Ray, W. (2003). Effective behavioral treatment of focal hand dystonia in musicians alters somatosensory cortical organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(13), 7942-7946. doi:10.1073/pnas.1231193100
- Castillo, E. M., & Papanicolaou, A. C. (2005). Cortical representation of dermatomes: MEG-derived maps after tactile stimulation. *Neuroimage*, 25(3), 727-733. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.040
- Cavadas, P. C., Landin, L., Ibanez, J., Roger, I., & Nthumba, P. (2009). Infrapopliteal lower extremity replantation. *Plast Reconstr Surg*, 124(2), 532-539. doi:10.1097/PRS.0b013e3181addc1e



- Creutzfeld, O. D. (1983). *Cortex cerebri : Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde*: Berlin: Springer.
- Creutzfeld, O. D. (1995). *Cortex cerebri. Performance, structural and functional organization of the cortex*: Oxford University Press.
- Daigeler, A., Fansa, H., & Schneider, W. (2003). Orthotopic and heterotopic lower leg reimplantation. Evaluation of seven patients. *J Bone Joint Surg Br*, 85(4), 554-558.
- Defrin, R., & Urca, G. (1996). Spatial summation of heat pain: a reassessment. *Pain*, 66(1), 23-29.
- Dettmers, C., Adler, T., Rzanny, R., van Schayck, R., Gaser, C., Weiss, T., . . . Weiller, C. (2001). Increased excitability in the primary motor cortex and supplementary motor area in patients with phantom limb pain after upper limb amputation. *Neurosci Lett*, 307(2), 109-112.
- Di Noto, P. M., Newman, L., Wall, S., & Einstein, G. (2013). The hermunculus: what is known about the representation of the female body in the brain? *Cereb Cortex*, 23(5), 1005-1013. doi:10.1093/cercor/bhs005
- Di Pietro, F., McAuley, J. H., Parkitny, L., Lotze, M., Wand, B. M., Moseley, G. L., & Stanton, T. R. (2013). Primary somatosensory cortex function in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*, 14(10), 1001-1018. doi:10.1016/j.jpain.2013.04.001
- Diers, M., Christmann, C., Koeppe, C., Ruf, M., & Flor, H. (2010). Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain*, 149(2), 296-304. doi:10.1016/j.pain.2010.02.020
- Diers, M., & Flor, H. (2013). [Phantom limb pain. Psychological treatment strategies]. *Schmerz*, 27(2), 205-211; quiz 212-203. doi:10.1007/s00482-012-1290-x
- Dietrich, C., Nehrlich, S., Seifert, S., Blume, K. R., Miltner, W. H. R., Hofmann, G. O., & Weiss, T. (2018). Leg Prosthesis With Somatosensory Feedback Reduces Phantom Limb Pain and Increases Functionality. *Front Neurol*, 9, 270. doi:10.3389/fneur.2018.00270
- Dietrich, C., Walter-Walsh, K., Preissler, S., Hofmann, G. O., Witte, O. W., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2012). Sensory feedback prosthesis reduces phantom limb pain: proof of a principle. *Neurosci Lett*, 507(2), 97-100. doi:10.1016/j.neulet.2011.10.068
- Eickhoff, S. B., Dafotakis, M., Grefkes, C., Shah, N. J., Zilles, K., & Piza-Katzer, H. (2008). Central adaptation following heterotopic hand replantation probed by fMRI and effective connectivity analysis. *Exp Neurol*, 212(1), 132-144. doi:10.1016/j.expneurol.2008.03.025
- Elbert, T., Candia, V., Altenmüller, E., Rau, H., Sterr, A., Rockstroh, B., . . . Taub, E. (1998). Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport*, 9(16), 3571-3575.

- Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W., & Taub, E. (1994). Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*, 5(18), 2593-2597.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270(5234), 305-307.
- Elbert, T., & Rockstroh, B. (2004). Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *Neuroscientist*, 10(2), 129-141. doi:10.1177/1073858403262111
- Elbert, T., Sterr, A., Flor, H., Rockstroh, B., Knecht, S., Pantev, C., . . . Taub, E. (1997). Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Exp Brain Res*, 117(1), 161-164.
- Elias, L. J., Bryden, M. P., & Bulman-Fleming, M. B. (1998). Footedness is a better predictor than is handedness of emotional lateralization. *Neuropsychologia*, 36(1), 37-43.
- Flor, H. (2002). The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 27(3), 215-227.
- Flor, H. (2008). Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies. *Expert Rev Neurother*, 8(5), 809-818. doi:10.1586/14737175.8.5.809
- Flor, H. (2011). Neurobiologische und psychobiologische Faktoren der Chronifizierung und Plastizität. In B. Kröner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger, & P. Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung* (7 ed., pp. 89-103). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T., & Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*, 224(1), 5-8.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., . . . Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375(6531), 482-484. doi:10.1038/375482a0
- Flor, H., Elbert, T., Muhl nickel, W., Pantev, C., Wienbruch, C., & Taub, E. (1998). Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res*, 119(2), 205-212.
- Flor, H., Nikolajsen, L., & Staehelin Jensen, T. (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*, 7(11), 873-881. doi:10.1038/nrn1991
- Florence, S. L., & Kaas, J. H. (1995). Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci*, 15(12), 8083-8095.

- Foell, J., Andoh, J., Bekrater-Bodmann, R., Diers, M., Fuchs, X., Colloca, L., & Flor, H. (2014). Peripheral origin of phantom limb pain: is it all resolved? *Pain*, 155(10), 2205-2206. doi:10.1016/j.pain.2014.08.028
- Foell, J., Bekrater-Bodmann, R., Diers, M., & Flor, H. (2014). Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation. *Eur J Pain*, 18(5), 729-739. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00433.x
- Franz, M., Spohn, D., Ritter, A., Rolke, R., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2012). Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia. *Pain*, 153(8), 1687-1694. doi:10.1016/j.pain.2012.04.029
- Fufa, D. T., Lin, C. H., Lin, Y. T., Hsu, C. C., & Lin, C. H. (2014). Survival and secondary surgery following lower extremity replantation. *J Reconstr Microsurg*, 30(6), 419-426. doi:10.1055/s-0033-1363778
- Gallen, C. C., Sobel, D. F., Lewine, J. D., Sanders, J. A., Hart, B. L., Davis, L. E., & Orrison, W. W., Jr. (1993). Neuromagnetic mapping of brain function. *Radiology*, 187(3), 863-867. doi:10.1148/radiology.187.3.8497647
- Geber, C., Klein, T., Azad, S., Birklein, F., Gierthmuhlen, J., Huge, V., . . . Treede, R. D. (2011). Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): A multi-centre study. *Pain*, 152(3), 548-556. doi:10.1016/j.pain.2010.11.013
- Geber, C., Magerl, W., Fondel, R., Fehér, M., Rolke, R., Vogt, T., . . . Birklein, F. (2008). Numbness in clinical and experimental pain--a cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function. *Pain*, 139(1), 73-81. doi:10.1016/j.pain.2008.03.006
- Germann, G. (2003). [Replantation at lower leg level. Commentary invited by the editorship]. *Chirurg*, 74(11), 1046-1047. doi:10.1007/s00104-003-0692-9
- Giraux, P., Sirigu, A., Schneider, F., & Dubernard, J. M. (2001). Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat Neurosci*, 4(7), 691-692. doi:10.1038/89472
- Gotz, T., Huonker, R., Miltner, W. H., Witte, O. W., Dettner, K., & Weiss, T. (2011). Task requirements change signal strength of the primary somatosensory M50: Oddball vs. one-back tasks. *Psychophysiology*, 48(4), 569-577. doi:10.1111/j.1469-8986.2010.01116.x
- Granovsky, Y., Raz, N., & Defrin, R. (2017). Electrophysiological and psychophysical correlates of spatial summation to noxious heat: the possible role of A-delta fibers. *Exp Brain Res*, 235(2), 639-646. doi:10.1007/s00221-016-4825-z

- Greenspan, J. D., & Kenshalo, D. R., Sr. (1985). The primate as a model for the human temperature-sensing system: 2. Area of skin receiving thermal stimulation (spatial summation). *Somatosens Res*, 2(4), 315-324.
- Grone, E., Crispin, A., Fleckenstein, J., Irnich, D., Treede, R. D., & Lang, P. M. (2012). Test order of quantitative sensory testing facilitates mechanical hyperalgesia in healthy volunteers. *J Pain*, 13(1), 73-80. doi:10.1016/j.jpain.2011.10.005
- Grusser, S. M., Muhl nickel, W., Schaefer, M., Villringer, K., Christmann, C., Koeppe, C., & Flor, H. (2004). Remote activation of referred phantom sensation and cortical reorganization in human upper extremity amputees. *Exp Brain Res*, 154(1), 97-102. doi:10.1007/s00221-003-1649-4
- Grusser, S. M., Winter, C., Muhl nickel, W., Denke, C., Karl, A., Villringer, K., & Flor, H. (2001). The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience*, 102(2), 263-272.
- Hahn, P., Frank, U., Genz, G., & Lanz, U. (1998). [Replantation. Indications and organization]. *Orthopäde*, 27(7), 414-421.
- Hardy, J. D., & Oppel, T. W. (1937). Studies in Temperature Sensation. Iii. The Sensitivity of the Body to Heat and the Spatial Summation of the End Organ Responses. *J Clin Invest*, 16(4), 533-540. doi:10.1172/JCI100879
- Hari, R., Karhu, J., Hamalainen, M., Knuutila, J., Salonen, O., Sams, M., & Vilkmann, V. (1993). Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci*, 5(6), 724-734.
- Hashimoto, I., Suzuki, A., Kimura, T., Iguchi, Y., Tanosaki, M., Takino, R., . . . Taira, M. (2004). Is there training-dependent reorganization of digit representations in area 3b of string players? *Clin Neurophysiol*, 115(2), 435-447.
- Helfet, D. L., Howey, T., Sanders, R., & Johansen, K. (1990). Limb salvage versus amputation. Preliminary results of the Mangled Extremity Severity Score. *Clin Orthop Relat Res*(256), 80-86.
- Hierner, R., & Berger, A. (2005). Long-term results after total and subtotal macroamputations of the upper limb. *Eur J Plast Surg*, 28, 119-130.
- Hierner, R., Berger, A. K., & Frederix, P. R. (2007). Lower leg replantation--decision-making, treatment, and long-term results. *Microsurgery*, 27(5), 398-410. doi:10.1002/micr.20380
- Hirche, C., & Germann, G. (2010). Makroreplantationen - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*(5), 57-72.

- Hunjan, B. S., Silverman, I. H., Curlovic, K. M., Osuamkpe, C. O., Melvin, J. R., Jr., & Cronholm, L. S. (1981). A simplified in vitro assay of delayed hypersensitivity in diagnosis of dermatomycoses. *J Allergy Clin Immunol*, 67(6), 485-494.
- Iannetti, G. D., Zambreanu, L., & Tracey, I. (2006). Similar nociceptive afferents mediate psychophysical and electrophysiological responses to heat stimulation of glabrous and hairy skin in humans. *J Physiol*, 577(Pt 1), 235-248. doi:10.1113/jphysiol.2006.115675
- Itomi, K., Kakigi, R., Maeda, K., & Hoshiyama, M. (2000). Dermatome versus homunculus; detailed topography of the primary somatosensory cortex following trunk stimulation. *Clin Neurophysiol*, 111(3), 405-412.
- Jenkins, W. M., Merzenich, M. M., Ochs, M. T., Allard, T., & Guic-Robles, E. (1990). Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*, 63(1), 82-104.
- Johansen, K., Daines, M., Howey, T., Helfet, D., & Hansen, S. T., Jr. (1990). Objective criteria accurately predict amputation following lower extremity trauma. *J Trauma*, 30(5), 568-572; discussion 572-563.
- Juottonen, K., Gockel, M., Silen, T., Hurri, H., Hari, R., & Forss, N. (2002). Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 98(3), 315-323.
- Jutzeler, C. R., Curt, A., & Kramer, J. L. (2015). Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: A systematic review of functional MRI findings. *Neuroimage Clin*, 9, 599-606. doi:10.1016/j.nicl.2015.09.018
- Kaczmarek, K. A., Webster, J. G., Bach-y-Rita, P., & Tompkins, W. J. (1991). Electrotactile and vibrotactile displays for sensory substitution systems. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 38(1), 1-16. doi:10.1109/10.68204
- Kahle, W., & Frotscher, M. (2009). *Taschenatlas Anatomie. 3 Nervensystem und Sinnesorgane*. (10. Auflage ed.). Stuttgart: Thieme.
- Kakigi, R., Hoshiyama, M., Shimojo, M., Naka, D., Yamasaki, H., Watanabe, S., . . . Nakamura, A. (2000). The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol*, 61(5), 495-523.
- Kamarul, T., Mansor, A., Robson, N., Albusaidi, S. H., Suhaeb, A. M., & Samsudin, E. Z. (2018). Replantation and revascularization of amputated upper limb appendages outcome and predicting the factors influencing the success rates of these procedures in a tertiary hospital: An 8-year retrospective, cross-sectional study. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 26(1), 2309499017749983. doi:10.1177/2309499017749983

- Karl, A., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Cohen, L. G., & Flor, H. (2001). Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci*, 21(10), 3609-3618.
- Karl, A., Muhlneckel, W., Kurth, R., & Flor, H. (2004). Neuroelectric source imaging of steady-state movement-related cortical potentials in human upper extremity amputees with and without phantom limb pain. *Pain*, 110(1-2), 90-102. doi:10.1016/j.pain.2004.03.013
- Kemler, M. A., Schouten, H. J., & Gracely, R. H. (2000). Diagnosing sensory abnormalities with either normal values or values from contralateral skin: comparison of two approaches in complex regional pain syndrome I. *Anesthesiology*, 93(3), 718-727.
- Kenshalo, D. R., Decker, T., & Hamilton, A. (1967). Spatial summation on the forehead, forearm, and back produced by radiant and conducted heat. *J Comp Physiol Psychol*, 63(3), 510-515.
- Kikkert, S., Johansen-Berg, H., Tracey, I., & Makin, T. R. (in press). Reaffirming the link between chronic phantom limb pain and maintained missing hand representation. *Cortex*. doi:10.1016/j.cortex.2018.05.013
- Kikkert, S., Kolasinski, J., Jbabdi, S., Tracey, I., Beckmann, C. F., Johansen-Berg, H., & Makin, T. R. (2016). Revealing the neural fingerprints of a missing hand. *Elife*, 5. doi:10.7554/eLife.15292
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Hohling, C., Pantev, C., & Taub, E. (1996). Reorganizational and perceptual changes after amputation. *Brain*, 119 ( Pt 4), 1213-1219.
- Knecht, S., Henningsen, H., Hohling, C., Elbert, T., Flor, H., Pantev, C., & Taub, E. (1998). Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain*, 121 ( Pt 4), 717-724.
- Konopka, K. H., Harbers, M., Houghton, A., KorteKaas, R., van Vliet, A., Timmerman, W., . . . van Wijhe, M. (2012). Somatosensory profiles but not numbers of somatosensory abnormalities of neuropathic pain patients correspond with neuropathic pain grading. *PLoS One*, 7(8), e43526. doi:10.1371/journal.pone.0043526
- Kuner, R., & Flor, H. (2016). Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 18(1), 20-30. doi:10.1038/nrn.2016.162
- Kutz, J. E., Jupiter, J. B., & Tsai, T. M. (1983). Lower limb replantation. A report of nine cases. *Foot Ankle*, 3(4), 197-202.
- Langer, N., Hanggi, J., Muller, N. A., Simmen, H. P., & Jancke, L. (2012). Effects of limb immobilization on brain plasticity. *Neurology*, 78(3), 182-188. doi:10.1212/WNL.0b013e31823fcd9c

- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*, 10(9), 895-926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012
- Lee, M. W., McPhee, R. W., & Stringer, M. D. (2008). An evidence-based approach to human dermatomes. *Clin Anat*, 21(5), 363-373. doi:10.1002/ca.20636
- Lesavoy, M. A. (1979). Successful replantation of lower leg and foot, with good sensibility and function. *Plast Reconstr Surg*, 64(6), 760-765.
- Liepert, J., Bauder, H., Wolfgang, H. R., Miltner, W. H., Taub, E., & Weiller, C. (2000). Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*, 31(6), 1210-1216.
- Liepert, J., Miltner, W. H., Bauder, H., Sommer, M., Dettmers, C., Taub, E., & Weiller, C. (1998). Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett*, 250(1), 5-8.
- Lissek, S., Wilimzig, C., Stude, P., Pleger, B., Kalisch, T., Maier, C., . . . Dinse, H. R. (2009). Immobilization impairs tactile perception and shrinks somatosensory cortical maps. *Curr Biol*, 19(10), 837-842. doi:10.1016/j.cub.2009.03.065
- Liverneaux, P., Delattre, O., & Thoreux, P. (2005). [Long-term follow-up after leg replantation]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 91(5), 482-486.
- Lotze, M., Grodd, W., Birbaumer, N., Erb, M., Huse, E., & Flor, H. (1999). Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci*, 2(6), 501-502. doi:10.1038/9145
- Lundborg, G. (2003). Richard P. Bunge memorial lecture. Nerve injury and repair--a challenge to the plastic brain. *J Peripher Nerv Syst*, 8(4), 209-226.
- Lundborg, G., & Rosen, B. (2007). Hand function after nerve repair. *Acta Physiol (Oxf)*, 189(2), 207-217. doi:10.1111/j.1748-1716.2006.01653.x
- Machet-Pietropaoli, H., & Chery-Croze, S. (1979). Spatial summation of thermal pain in human beings. *Sens Processes*, 3(2), 183-187.
- Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tolle, T., Treede, R. D., & Maier, C. (2010). Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*, 151(3), 598-605. doi:10.1016/j.pain.2010.07.026
- Magerl, W., & Treede, R.-D. (2011). Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In B. Kröner-Herwig, J. Frettlow, R. Klinger, & P. Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung* (7 ed., pp. 30-74). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

- Mahajan, R. K., & Mittal, S. (2013). Functional outcome of patients undergoing replantation of hand at wrist level-7 year experience. *Indian J Plast Surg*, 46(3), 555-560. doi:10.4103/0970-0358.122018
- Maier, C., Baron, R., Tolle, T. R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., . . . Treede, R. D. (2010). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*, 150(3), 439-450. doi:10.1016/j.pain.2010.05.002
- Maihofner, C., Handwerker, H. O., Neundorfer, B., & Birklein, F. (2003). Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 61(12), 1707-1715.
- Makin, T. R., & Bensmaia, S. J. (2017). Stability of Sensory Topographies in Adult Cortex. *Trends Cogn Sci*, 21(3), 195-204. doi:10.1016/j.tics.2017.01.002
- Makin, T. R., Cramer, A. O., Scholz, J., Hahamy, A., Henderson Slater, D., Tracey, I., & Johansen-Berg, H. (2013). Deprivation-related and use-dependent plasticity go hand in hand. *Elife*, 2, e01273. doi:10.7554/eLife.01273
- Makin, T. R., Scholz, J., Filippini, N., Henderson Slater, D., Tracey, I., & Johansen-Berg, H. (2013). Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nat Commun*, 4, 1570. doi:10.1038/ncomms2571
- Makin, T. R., Scholz, J., Henderson Slater, D., Johansen-Berg, H., & Tracey, I. (2015). Reassessing cortical reorganization in the primary sensorimotor cortex following arm amputation. *Brain*, 138(Pt 8), 2140-2146. doi:10.1093/brain/awv161
- Mancini, F., Haggard, P., Iannetti, G. D., Longo, M. R., & Sereno, M. I. (2012). Fine-grained nociceptive maps in primary somatosensory cortex. *J Neurosci*, 32(48), 17155-17162. doi:10.1523/JNEUROSCI.3059-12.2012
- Mardian, S., Schaser, K. D., Wichlas, F., Jakobs, C., Kraphol, B., & Schwabe, P. (2014). Lower limb salvage: indication and decision making for replantation, revascularisation and amputation. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 81(1), 9-21.
- Marques, M., Correia-Sa, I., Festas, M. J., Silva, S., Silva, A. I., Silva, A., & Amarante, J. (2013). Six years of follow-up after bilateral hand replantation. *Chir Main*, 32(4), 226-234. doi:10.1016/j.main.2013.06.005
- Mattiassich, G., Rittenschober, F., Dorninger, L., Rois, J., Mittermayr, R., Ortmaier, R., . . . Larcher, L. (2017). Long-term outcome following upper extremity replantation after major traumatic amputation. *BMC Musculoskelet Disord*, 18(1), 77. doi:10.1186/s12891-017-1442-3
- Merzenich, M. M., Kaas, J. H., Wall, J., Nelson, R. J., Sur, M., & Felleman, D. (1983). Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience*, 8(1), 33-55.



- Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., & Zook, J. M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol*, 224(4), 591-605. doi:10.1002/cne.902240408
- Meyer, V. (2003). Upper Extremity Replantation - A Review. . *Eur Surg*, 35, 167-172.
- Miltner, W. H., Bauder, H., Sommer, M., Dettmers, C., & Taub, E. (1999). Effects of constraint-induced movement therapy on patients with chronic motor deficits after stroke: a replication. *Stroke*, 30(3), 586-592.
- Mogilner, A., Grossman, J. A., Ribary, U., Joliot, M., Volkmann, J., Rapaport, D., . . . Llinas, R. R. (1993). Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(8), 3593-3597.
- Moseley, G. L., & Flor, H. (2012). Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabil Neural Repair*, 26(6), 646-652. doi:10.1177/1545968311433209
- Mucke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Tolle, T., . . . Rolke, R. (2014). Quantitative sensory testing. *Schmerz*, 28(6), 635-646; quiz 647-638. doi:10.1007/s00482-014-1485-4
- Nakamura, A., Yamada, T., Goto, A., Kato, T., Ito, K., Abe, Y., . . . Kakigi, R. (1998). Somatosensory homunculus as drawn by MEG. *Neuroimage*, 7(4 Pt 1), 377-386. doi:10.1006/nimg.1998.0332
- Navarro, X., Vivo, M., & Valero-Cabre, A. (2007). Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol*, 82(4), 163-201. doi:10.1016/j.pneurobio.2007.06.005
- Neugroschl, C., Denolin, V., Schuind, F., Van Holder, C., David, P., Baleriaux, D., & Metens, T. (2005). Functional MRI activation of somatosensory and motor cortices in a hand-grafted patient with early clinical sensorimotor recovery. *Eur Radiol*, 15(9), 1806-1814. doi:10.1007/s00330-005-2763-4
- Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (1997). Spatial summation of heat induced pain within and between dermatomes. *Somatosens Mot Res*, 14(2), 119-125.
- Nothnagel, H., Puta, C., Lehmann, T., Baumbach, P., Menard, M. B., Gabriel, B., . . . Musial, F. (2017). How stable are quantitative sensory testing measurements over time? Report on 10-week reliability and agreement of results in healthy volunteers. *J Pain Res*, 10, 2067-2078. doi:10.2147/JPR.S137391
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Pederson, W. C. (2001). Replantation. *Plast Reconstr Surg*, 107(3), 823-841.

- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60(4), 389-443.
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*. New York: The Macmillan Company.
- Pet, M. A., Morrison, S. D., Mack, J. S., Sears, E. D., Wright, T., Lussiez, A. D., . . . Kung, T. A. (2016). Comparison of patient-reported outcomes after traumatic upper extremity amputation: Replantation versus prosthetic rehabilitation. *Injury*, 47(12), 2783-2788. doi:10.1016/j.injury.2016.10.004
- Pfau, D. B., Krumova, E. K., Treede, R. D., Baron, R., Toelle, T., Birklein, F., . . . Maier, C. (2014). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain*, 155(5), 1002-1015. doi:10.1016/j.pain.2014.02.004
- Piza-Katzer, H., Brenneis, C., Loscher, W. N., Benke, T., Schocke, M., Gabl, M. F., . . . Margreiter, R. (2007). Cortical motor activation patterns following hand transplantation and replantation. *Acta Neurochir Suppl*, 100, 113-115.
- Pleger, B., Dinse, H. R., Ragert, P., Schwenkreis, P., Malin, J. P., & Tegenthoff, M. (2001). Shifts in cortical representations predict human discrimination improvement. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(21), 12255-12260. doi:10.1073/pnas.191176298
- Pleger, B., Ragert, P., Schwenkreis, P., Forster, A. F., Wilimzig, C., Dinse, H., . . . Tegenthoff, M. (2006). Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage*, 32(2), 503-510. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.03.045
- Pons, T. P., Garraghty, P. E., Ommaya, A. K., Kaas, J. H., Taub, E., & Mishkin, M. (1991). Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 252(5014), 1857-1860.
- Preissler, S., Feiler, J., Dietrich, C., Hofmann, G. O., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2013). Gray matter changes following limb amputation with high and low intensities of phantom limb pain. *Cereb Cortex*, 23(5), 1038-1048. doi:10.1093/cercor/bhs063
- Ramachandran, V. S. (1993). Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(22), 10413-10420.
- Ramachandran, V. S., Stewart, M., & Rogers-Ramachandran, D. C. (1992). Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Neuroreport*, 3(7), 583-586.
- Rasmussen, V. M., Ellehuus-Hilmersson, C., Rotboll-Nielsen, P., & Werner, M. U. (2015). Spatial summation of thermal stimuli assessed by a standardized, randomized, single-blinded technique. *Scand J Pain*, 9(1), 81-86. doi:10.1016/j.sjpain.2014.12.001

- Recanzone, G. H., Jenkins, W. M., Hradek, G. T., & Merzenich, M. M. (1992). Progressive improvement in discriminative abilities in adult owl monkeys performing a tactile frequency discrimination task. *J Neurophysiol*, 67(5), 1015-1030.
- Recanzone, G. H., Merzenich, M. M., & Jenkins, W. M. (1992). Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J Neurophysiol*, 67(5), 1057-1070.
- Recanzone, G. H., Merzenich, M. M., Jenkins, W. M., Grajski, K. A., & Dinse, H. R. (1992). Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol*, 67(5), 1031-1056.
- Renner, A., Szentirmai, A., Santha, A., Viola, T., Gyafas, F., Melly, A., . . . Retteggy, T. (2016). Above-knee amputation followed by femoral replantation: 21-year follow-up results after lower limb replantation. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*, 27(2), 117-121. doi:10.5606/ehc.2016.25
- Reuter, E. M., Voelcker-Rehage, C., Vieluf, S., & Godde, B. (2012). Touch perception throughout working life: effects of age and expertise. *Exp Brain Res*, 216(2), 287-297. doi:10.1007/s00221-011-2931-5
- Richter, M., Schroeter, C., Puensch, T., Straube, T., Hecht, H., Ritter, A., . . . Weiss, T. (2014). Pain-related and negative semantic priming enhances perceived pain intensity. *Pain Res Manag*, 19(2), 69-74.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., . . . Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231-243. doi:10.1016/j.pain.2006.01.041
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., & Treede, R. D. (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 10(1), 77-88. doi:10.1016/j.ejpain.2005.02.003
- Roricht, S., Machetanz, J., Irlbacher, K., Niehaus, L., Biemer, E., & Meyer, B. U. (2001). Reorganization of human motor cortex after hand replantation. *Ann Neurol*, 50(2), 240-249.
- Rossini, P. M., Martino, G., Narici, L., Pasquarelli, A., Peresson, M., Pizzella, V., . . . Romani, G. L. (1994). Short-term brain 'plasticity' in humans: transient finger representation changes in sensory cortex somatotopy following ischemic anesthesia. *Brain Res*, 642(1-2), 169-177.
- Sabapathy, S. R., Venkatramani, H., Bharathi, R. R., & Bhardwaj, P. (2011). Replantation surgery. *J Hand Surg Am*, 36(6), 1104-1110. doi:10.1016/j.jhsa.2011.03.039
- Schaefer, M., Muhlnickel, W., Grusser, S. M., & Flor, H. (2002). Reproducibility and stability of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topogr*, 14(3), 179-189.

- Schaefer, M., Noennig, N., Karl, A., Heinze, H. J., & Rotte, M. (2004). Reproducibility and stability of neuromagnetic source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topogr*, 17(1), 47-53.
- Schuning, J., Scherens, A., Haussleiter, I. S., Schwenkreis, P., Krumova, E. K., Richter, H., & Maier, C. (2009). Sensory changes and loss of intraepidermal nerve fibers in painful unilateral nerve injury. *Clin J Pain*, 25(8), 683-690. doi:10.1097/AJP.0b013e3181a1260e
- Sens, E., Teschner, U., Meissner, W., Preul, C., Huonker, R., Witte, O. W., . . . Weiss, T. (2012). Effects of temporary functional deafferentation on the brain, sensation, and behavior of stroke patients. *J Neurosci*, 32(34), 11773-11779. doi:10.1523/JNEUROSCI.5912-11.2012
- Siemionow, M., & Mendiola, A. (2010). Methods of assessment of cortical plasticity in patients following amputation, replantation, and composite tissue allograft transplantation. *Ann Plast Surg*, 65(3), 344-348. doi:10.1097/SAP.0b013e3181e944d9
- Spohn, D., Musial, F., & Rolke, R. (2013). Naturopathic reflex therapies for the treatment of chronic pain - Part 2: Quantitative sensory testing as a translational tool. *Forsch Komplementmed*, 20(3), 225-230. doi:10.1159/000353446
- Sterr, A., Muller, M. M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., & Taub, E. (1998a). Changed perceptions in Braille readers. *Nature*, 391(6663), 134-135. doi:10.1038/34322
- Sterr, A., Muller, M. M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., & Taub, E. (1998b). Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille readers. *J Neurosci*, 18(11), 4417-4423.
- Stevens, J. C., Marks, L. E., & Simonson, D. C. (1974). Regional sensitivity and spatial summation in the warmth sense. *Physiol Behav*, 13(6), 825-836.
- Sturm, S. M., Oxley, S. B., & Van Zant, R. S. (2014). Rehabilitation of a patient following hand replantation after near-complete distal forearm amputation. *J Hand Ther*, 27(3), 217-223; quiz 224. doi:10.1016/j.jht.2014.02.004
- Sugun, T. S., Ozaksar, K., Ada, S., Kul, F., Ozerkan, F., Kaplan, I., . . . Bora, A. (2009). [Long-term results of major upper extremity replantations]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 43(3), 206-213. doi:10.3944/AOTT.2009.206
- Susser, E., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (1999). Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A delta or C fibres? *Brain*, 122 ( Pt 2), 239-246.
- Taub, E., Crago, J. E., & Uswatte, G. (1998). Constraint-induced movement therapy: A new approach to treatment in physical rehabilitation. *Rehabilitation psychology*, 43(2), 152-170. doi: 10.1037/0090-5550.43.2.152

- Taulu, S., Simola, J., & Kajola, M. (2005). Applications of the signal space separation method. *IEEE Trans Signal Process*, 53, 3359–3372.
- Theuvenet, P. J., de Munck, J. C., Peters, M. J., van Ree, J. M., Lopes da Silva, F. L., & Chen, A. C. (2011). Anesthetic block of pain-related cortical activity in patients with peripheral nerve injury measured by magnetoencephalography. *Anesthesiology*, 115(2), 375-386. doi:10.1097/ALN.0b013e31821f6562
- Vollert, J., Maier, C., Attal, N., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Enax-Krumova, E. K., . . . Baron, R. (2017). Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain*, 158(8), 1446-1455. doi:10.1097/j.pain.0000000000000935
- Waikakul, S., & Waikakul, W. (1999). Pain after replantation and revascularisation. *Pain Clinic*(11), 301-308.
- Weiss, T., Miltner, W. H., Dillmann, J., Meissner, W., Huonker, R., & Nowak, H. (1998). Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuroreport*, 9(2), 213-216.
- Weiss, T., Miltner, W. H., Huonker, R., Friedel, R., Schmidt, I., & Taub, E. (2000). Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp Brain Res*, 134(2), 199-203.
- Weiss, T., Miltner, W. H., Liepert, J., Meissner, W., & Taub, E. (2004). Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. *Eur J Neurosci*, 20(12), 3413-3423. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03790.x
- Weiss, T., Sens, E., Teschner, U., Meissner, W., Preul, C., Witte, O. W., & Miltner, W. H. (2011). Deafferentation of the affected arm: a method to improve rehabilitation? *Stroke*, 42(5), 1363-1370. doi:10.1161/STROKEAHA.110.601138
- Werner, G., & Whitsel, B. L. (1973). Functional organization of the somatosensory cortex. In A. Iggo (Ed.), *Somatosensory system*. (pp. 621-700). Berlin Heidelberg: Springer.
- Wiberg, M., Hazari, A., Ljungberg, C., Pettersson, K., Backman, C., Nordh, E., . . . Terenghi, G. (2003). Sensory recovery after hand reimplantation: a clinical, morphological, and neurophysiological study in humans. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 37(3), 163-173.
- Wiech, K., Ploner, M., & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci*, 12(8), 306-313. doi:10.1016/j.tics.2008.05.005
- Wiech, K., Preissl, H., Lutzenberger, W., Kiefer, R. T., Topfner, S., Haerle, M., . . . Birbaumer, N. (2000). Cortical reorganization after digit-to-hand replantation. *J Neurosurg*, 93(5), 876-883. doi:10.3171/jns.2000.93.5.0876

- Yang, T. T., Gallen, C., Schwartz, B., Bloom, F. E., Ramachandran, V. S., & Cobb, S. (1994). Sensory maps in the human brain. *Nature*, 368(6472), 592-593. doi:10.1038/368592b0
- Yang, T. T., Gallen, C. C., Ramachandran, V. S., Cobb, S., Schwartz, B. J., & Bloom, F. E. (1994). Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport*, 5(6), 701-704.
- Yang, T. T., Gallen, C. C., Schwartz, B. J., & Bloom, F. E. (1993). Noninvasive somatosensory homunculus mapping in humans by using a large-array biomagnetometer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(7), 3098-3102.
- Yarnitsky, D., & Ochoa, J. L. (1991). Differential effect of compression-ischaemia block on warm sensation and heat-induced pain. *Brain*, 114 ( Pt 2), 907-913.
- Yueh, J. H., Bar-Meir, E. D., Liao, E. C., & Lee, B. T. (2011). Major limb replantation. *Eplasty*, 11, ic1.
- Zimmermann, M. (2013). Das somatoviscerale sensorische System. In R. F. Schmidt & G. Thews (Eds.), *Physiologie des Menschen* (25 ed., pp. 207-233). Berlin Heidelberg: Springer.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

C4	4. zervikales Dermatom (Nacken)
CDT	cold detection threshold/Kaltschwelle
CPT	cold pain threshold/Kälteschmerzschwelle
CRPS	komplex regionales Schmerzsyndrom
D1	Daumen
D5	kleiner Finger
DMA	dynamisch mechanische Allodynie
ED	Euklidische Distanz
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HPT	heat pain threshold/Hitzeschmerzschwelle
L3	3. lumbales Dermatom (Oberschenkelvorderseite)
M	Mittelwert
MDT	mechanical detection threshold/ Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize
MEG	Magnetenzephalographie
MI	primärer motorischer Kortex
MPS	mechanical pain sensitivity/mechanische Schmerzsensitivität
MPT	mechanical pain threshold/mechanische Schmerzschwelle
PHS	paradoxical heat sensations/paradoxe Hitzeempfindungen
PPT	pressure pain threshold/Druckschmerzschwelle
QST	Quantitativ sensorische Testung
RM	Rückenmark
S1	1. sakrales Dermatom (Fußaußenseite)
S2	2. sakrales Dermatom (Oberschenkelrückseite)
SEF	somatosensorisch-evozierte Felder
SE	Standardfehler
SI	primärer somatosensorischer Kortex
Th4, Th6, Th8, Th7, Th10, Th12	thorakale Dermatome (Oberkörper)
TSL	thermal sensory limen/thermische Unterschiedsschwelle
VDT	vibration detection threshold/Vibrationsdetektionsschwelle
WDT	warm detection threshold/Warmschwelle

## TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1	Übersicht der primär afferenten Nervenfasern des somatosensorischen Systems (nach Bear, Connors & Paradise, 2009).	6
Tabelle 2	Übersicht zum Ausmaß der Ausdehnung des Lippenareals in Richtung des deafferenzierten Handareals bei Armamputierten.	32

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 1	Totale Makroamputation ( <b>A</b> ) mit erfolgreicher nachfolgender Replantation ( <b>B</b> ) der linken Hand am Beispiel eines Probanden der Studien 1–3 (Quelle: Archiv der Klinik für Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Uniklinikum Jena).	3
Abbildung 2	<b>A</b> Dermatome nach (Kahle & Frotscher, 2009). <b>B</b> Evidenzbasierte Dermatombkarte nach Lee (2008).	7
Abbildung 3	Somatosensorische Profile für die replantierte und die intakte Hand.	20
Abbildung 4	Schematische Darstellung zur Berechnung Euklidischer Distanzen zwischen Dipolen. <b>A</b> Berechnung Euklidischer Distanzen zwischen den Repräsentationen der gleichen Körperstellen auf beiden Körperseiten mittels Spiegeltechnik. <b>B</b> Berechnung Euklidischer Distanzen zwischen der Lippen- und der Fingerrepräsentation in derselben Hemisphäre.	30



## EIGENANTEILSERKLÄRUNG

---

Erklärung über den Eigenanteil sowie über den Anteil weiterer Autoren an den wissenschaftlichen Schriften gemäß §4 Abs. 1 der geltenden Promotionsordnung (Stand 2016).

Persönliche Angaben des Antragstellers:

Vorname, Name: Kathrin Blume

Institut: Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Institut für Psychologie  
LS für Klinische Psychologie

Promotionsfach: Psychologie

Thema der Dissertation: „Zentrale und periphere Phänomene nach Amputation und Replantation“

## ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

---

Blume KR, Racz J, Franz M, Dietrich C, Puta C, Friedel R, Hofmann GO, Miltner WHR, & Weiss T (2018). Quantitative sensory testing after macroreplantation: evidence for a specific somatosensory profile. *Pain*, 159(7), 1289–1296.

Entwicklung der Konzeption (TW, WHRM, CP, GOH, RF, JR, KRB [in Teilen]), Literaturrecherche (TW, JR, KRB [in Teilen]), Versuchsdesign (TW, JR, KRB [in Teilen]), Datenerhebung (JR), Datenauswertung (JR, MF, CD, KRB [mehrheitlich]), Ergebnisdiskussion (TW, WHRM, KRB [mehrheitlich]), Erstellung der Erstschrift des Manuskripts (KB [vollständig]), Revision des Manuskriptes (TW, WHRM, MF, CD, CP, KRB [mehrheitlich])

Blume KR, Dietrich C, Huonker R, Götz T, Sens E, Friedel R, Hofmann GO, Miltner WHR, Weiss T (2014). Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain*; 137(3): 757–769. doi: 10.1093/brain/awt366.

Entwicklung der Konzeption (TW, WHRM, GOH, RF, CD, KRB [in Teilen]), Literaturrecherche (TW, CD, KRB [mehrheitlich]), Versuchsdesign (TW, CD, RH, TG, ES, KRB [in Teilen]), Datenerhebung (KRB [vollständig]), Datenauswertung (CD, RH, TG, KRB [überwiegend]), Ergebnisdiskussion (TW, WHRM, CD, RH, TG, KRB [mehrheitlich]), Erstellung der Erstschrift des Manuskripts (KB [vollständig]), Revision des Manuskriptes (TW, WHRM, CD, KRB [mehrheitlich])

Blume KR, Dietrich C, Hofmann GO, Miltner WHR, & Weiss T (2018). Persistierende Schmerzen und kortikale Reorganisation nach Makroreplantationen der oberen Extremität. *Der Schmerz*, 32(3), 207–210.

Entwicklung der Konzeption (TW, WHRM, GOH, CD, KRB [in Teilen]), Literaturrecherche (TW, CD, KRB [überwiegend]), Versuchsdesign (TW, CD, KRB [in Teilen]), Datenerhebung (KRB [vollständig]), Datenauswertung (CD, KRB [überwiegend]), Ergebnisdiskussion (TW,

WHRM, CD, KRB [mehrheitlich]), Erstellung der Erstschrift des Manuskripts (KB [vollständig]), Revision des Manuskriptes (TW, WHRM, CD, KRB [mehrheitlich])

Dietrich C\*, Blume KR\*, Franz M, Huonker R, Carl M, Preißler S, Hofmann GO, Miltner WHR, & Weiss T. (2017). Dermatomal Organization of SI Leg Representation in Humans: Revising the Somatosensory Homunculus. *Cerebral Cortex*, 27(9), 4564–4569. doi: 10.1093/cercor/bhx007.

Entwicklung der Konzeption (TW, WHRM, GOH, CD, RH, KRB [in Teilen]), Literaturrecherche (TW, CD, KRB [in Teilen]), Versuchsdesign (TW, CD, KRB [in Teilen]), Datenerhebung (CD, MC, SP, KB [in Teilen]), Datenauswertung (CD, MC, KB [in Teilen]), Ergebnisdiskussion (TW, CD, KRB [in Teilen]), Erstellung und Revision des Manuskriptes (TW, WHRM, GOH, CD, MF, KRB [in Teilen])

Bestätigung des Anteils aller Autoren:

Ich bestätige die Richtigkeit der oben aufgeführten Angaben von Frau Kathrin Rebecca Blume bezüglich des Eigenanteils und des Arbeitsanteils aller Mitautoren.

---

Thomas Weiß

## EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

---

Ich versichere an Eides statt, dass mir die geltende Promotionsordnung (Stand 2016) bekannt ist. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertationsschrift selbst angefertigt habe, dass ich keine Textabschnitte eines Dritten oder eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen habe und dass ich alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben habe. Alle Personen, die bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes beteiligt waren, sind namentlich in der Dissertation unter dem Abschnitt *Erklärung zum Eigenanteil* aufgeführt. Die Hilfe eines Promotionsberaters wurde nicht in Anspruch genommen. Dritte erhielten weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Dissertation wurde nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht. Es wurde keine gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule bzw. anderen Fakultät als Dissertation eingereicht.



Jena, 29.08.2018